

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
Departamento de Estomatología III



TESIS DOCTORAL

**Agrandamiento gingival en pacientes trasplantados renales tratados
con tacrolimus**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Elizabeth Casañas Gil

Directores

Rosa M^a López-Pintor Muñoz
Gonzalo Hernández Vallejo

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO MEDICINA Y CIRUGÍA BUCOFACIAL



**AGRANDAMIENTO GINGIVAL EN PACIENTES TRASPLANTADOS
RENALES TRATADOS CON TACROLIMUS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Elizabeth Casañas Gil

Bajo la dirección de los doctores:

Rosa M^a López-Pintor Muñoz
Gonzalo Hernández Vallejo

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA BUCOFACIAL



TESIS DOCTORAL

AGRANDAMIENTO GINGIVAL EN PACIENTES
TRASPLANTADOS RENALES TRATADOS CON TACROLIMUS

ELIZABETH CASAÑAS GIL

Madrid, 2017

ABREVIATURAS

AG: Agrandamiento gingival

AGFI: Agrandamiento gingival fármaco inducido

BCC: Bloqueantes de los canales de calcio

CCN2: Factor de crecimiento de tejido conectivo

CsA: Ciclosporina A

Eve: Everolimus

GC: Grupos Control

IRC: Insuficiencia renal crónica

MMF: micofenolato mofetil

mTOR: (Mammalian target of rapamycin) inhibidores de la rapamicina

PGE₂: Prostaglandina E₂

Sir: Sirolimus

Tcr: Tacrólimus o FK-506

TGF- β : Factor de crecimiento transformante beta

MEMORIA TESIS DOCTORAL

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA BUCOFACIAL

AGRANDAMIENTO GINGIVAL EN PACIENTES TRASPLANTADOS
RENALES TRATADOS CON TACROLIMUS

AUTOR: DÑA. ELIZABETH CASAÑAS GIL

DIRECTORES:

PROF. DR. ROSA M^a LÓPEZ-PINTOR MUÑOZ

PROF. DR. GONZALO HERNÁNDEZ VALLEJO

MADRID 2017

1. Introducción

Los pacientes trasplantados reciben inmunosupresores para evitar el rechazo del órgano trasplantado. El Tcr ha sustituido a la CsA como inmunosupresor debido a que es un inmunosupresor más potente, y superior para mejorar la supervivencia y prevenir el rechazo. El AG es una patología oral que aparece frecuente en los pacientes trasplantados. Está claro que la CsA produce AG, pero también existen trabajos que han asociado el uso de Tcr con el AG, aunque su prevalencia y severidad es menor que el producido por CsA. Los trasplantados de riñón reciben frecuentemente BCC para tratar la hipertensión arterial, este tipo de fármacos también se han asociado al AG y son un factor de riesgo del AG en pacientes medicados con Tcr. Además, según estudios previos existen otras variables asociadas al AG como la mala higiene, variables epidemiológicas y farmacológicas.

2. Justificación e hipótesis

Previamente a este trabajo, no se ha comparado el AG que sufren los pacientes que toman Tcr y los pacientes que toman Tcr y BCC de forma simultánea con un GC sano no trasplantado que no tome fármacos asociados al AG. Creemos que esto es necesario para valorar si realmente el Tcr produce o no una prevalencia de AG superior al que sufre la población general, ya que el AG también puede deberse a la mala higiene oral y tener un origen genético e idiopático. La hipótesis de nuestro trabajo es que los pacientes trasplantados renales que toman Tcr sufren una prevalencia y severidad de AG similar a un GC que no recibe fármacos asociados a AG. Sin embargo, la prevalencia y severidad de AG de los pacientes trasplantados renales que toman Tcr y BCC es mayor que la de los pacientes que toman sólo Tcr y que la del GC. Además creemos que ciertos factores de riesgo (uso de Tcr, uso de BCC y tabaco) y variables predictoras (dosis, tipo y nivel en sangre de inmunosupresor, tipo y dosis de BCC, edad, sexo, nivel de creatinina, diabetes, índice de placa y tiempo desde el trasplante) influyen en la aparición de AG.

3. Objetivos

El objetivo fundamental es valorar en una muestra amplia de pacientes si los pacientes trasplantados renales que reciben Tcr y los pacientes trasplantados que toman Tcr y BCC sufren más AG que un GC no trasplantado que no toma fármacos asociados a AG. Además, también ha sido objetivo de este trabajo evaluar como influyen los diferentes factores de riesgo o variables predictoras en la aparición de AG.

4. Material y método

El tipo de estudio realizado fue un estudio descriptivo transversal de prevalencia, donde las variables dependientes fueron la aparición y severidad de AG y las variables independientes o predictoras fueron el tratamiento con Tcr, tratamiento con BCC, tipo y dosis de BCC, edad, sexo, diabetes, uso y dosis de tabaco, tiempo postrasplante, dosis y concentración en sangre de los diferentes fármacos inmunosupresores (prednisona, Tcr, MMF, Sir, Eve)) y nivel de creatinina.

Se seleccionaron 211 trasplantados renales medicados con Tcr desde el momento del trasplante que no hubiesen tomado previamente CsA ni fenitoína (121 tomaban sólo Tcr y 90 Tcr y BCC) de la consulta de trasplante renal del Hospital 12 de Octubre de Madrid y un GC de 211 pacientes no trasplantados ni medicados con fármacos asociados a AG que acudían a la consulta de atención médica primaria de un centro de salud. Se recogieron las variables independientes de la historia clínica y mediante la entrevista con los pacientes. El AG se valoró en fotografías bucales de las caras vestibulares de los 12 dientes anteriores mediante el índice de Ellis y cols, 2001. Se midió el AG en porcentaje y también se categorizó en leve, moderado y severo. Se consideró que el paciente tenía AG cuando el resultado era mayor que 0 y AG clínicamente significativo cuando el AG fue $\geq 30\%$. El índice de placa utilizado fue el de Silness & Løe 1964.

El estudio estadístico fue realizado con el programa SPSS para Macintosh (versión 22, SPSS Inc., Chicago IL, USA). Se realizó un análisis descriptivo de las diferentes variables estudiadas y un análisis inferencial para encontrar las posibles

diferencias entre la prevalencia y severidad de AG entre los tres grupos mediante la prueba de Chi-cuadrado y la prueba de Kruskal-Wallis. Para encontrar la relación entre la prevalencia de AG y las diferentes variables predictoras se utilizaron la prueba de Chi-cuadrado y la prueba U-Mann Whitney. Se realizó un análisis multivariante mediante una prueba de regresión logística, sólo se introdujeron como variables predictoras aquellas variables con nivel de significación $\leq 0,05$ al ser contrastadas individualmente con la aparición de AG. Se consideró significación estadística cuando la $p \leq 0,05$.

5. Resultados

Se observó como la prevalencia de sufrir AG era mayor significativamente en el grupo medicado con Tcr y BCC (64,4%), respecto al GC (35,1%) y al grupo de trasplantados medicados sólo con Tcr (39,7%) ($p=0,0001$). El grado medio de AG (%) fue mayor en los medicados con Tcr y BCC ($19,48 \pm 22,82$) respecto al GC ($5,74 \pm 11,30$) y los medicados con Tcr ($7,86 \pm 14,12$) ($p=0,0001$). El AG clínicamente significativo apareció en un 35,5% de los medicados con Tcr y BCC, un 11,6% de los medicados con Tcr y un 6,7% de los pacientes del GC ($p=0,0001$). Al comparar de forma separada la prevalencia y severidad de AG entre el grupo medicado sólo con Tcr y el GC no se encontraron diferencias significativas. Sin embargo, si se encontraron diferencias significativas entre la prevalencia y severidad de AG entre el grupo medicado con Tcr y BCC y el GC ($p=0,0001$) y entre el grupo medicado con Tcr y BCC y el que sólo recibía tratamiento con Tcr ($p=0,0001$).

En la muestra total ($n=422$) al estudiar la relación entre las diferentes variables y la presencia de AG, se encontró relación estadísticamente significativa entre sufrir AG y el uso de Tcr ($p=0,002$), el uso de BCC (0,0001) y un mayor índice de placa (0,0001). Pero al realizar el análisis multivariante el modelo escogió como variables predictoras sólo el uso de BCC ($OR=4,30$; $IC95\%=1,90-9,78$; $p=0,001$) y el acúmulo de placa dental ($OR=7,81E+11,06$; $IC95\%=1,60E+9-3,81E+14$; $p=0,0001$).

En el grupo de trasplantados renales ($n=211$) se encontró relación significativa entre sufrir AG y el mayor tiempo desde el trasplante ($p=0,034$), el uso de BCC

(0,0001) y el mayor índice de placa (0,001), de forma univariante. Al realizar el análisis multivariante el modelo escogió las mismas variables que en la muestra total, BCC (OR=5,50; IC95%=2,10-14,36; p=0,001) y el índice de placa (OR=2,186E+15; IC95%:4,882E+10-9,789E+19; p=0,0001).

6. Conclusiones

La prevalencia y severidad de AG fue mayor en los pacientes que usan de forma concomitante Tcr y BCC, respecto a un grupo que toma Tcr y un GC que no toma medicamentos relacionados con AG. La prevalencia y severidad de AG en pacientes medicados con Tcr es similar a un GC que no toma medicación asociada a AG. El acúmulo de placa y el uso de BCC son variables predictoras de la aparición de AG en la muestra estudiada. Por tanto, en los pacientes trasplantados renales medicados con Tcr que sufran AG, es necesario llevar a cabo un correcto control periodontal para mejorar sus estado gingival. Si tras el tratamiento periodontal el AG no disminuye lo suficiente este trabajo sirve para justificar al médico del paciente, siempre que sea posible, el cambio del BCC por otro antihipertensivo de otro clase diferente para intentar mejorar el cuadro clínico.

DOCTORAL THESIS STATEMENT

COMPLUTENSE UNIVERSITY OF MADRID
SCHOOL OF DENTISTRY
DEPARTMENT OF ORAL MEDICINE AND SURGERY

GINGIVAL ENLARGEMENT IN RENAL TRANSPLANT PATIENTS
TREATED WITH TACROLIMUS

AUTHOR: Ms. Elizabeth Casañas Gil

Directors:

Prof. Dr. Rosa M^a López-Pintor Muñoz
Prof. Dr. Gonzalo Hernández Vallejo

Madrid 2017

1. Preface

Renal transplant recipients receive immunosuppressants to avoid rejection of the transplanted organ. Tcr has replaced CsA as a base immunosuppressant because it is a more potent, as well as, a superior immunosuppressant to improve patient survival and prevent graft rejection. GE is a common adverse effect in solid organ transplant recipients. It is clear that CsA produces GE, but there are also studies that have associated the use of Tcr with the appearance of GE, although its prevalence and severity is lower than that produced by CsA. Kidney transplant patients frequently receive CCB to treat arterial hypertension; these types of drugs have also been associated with the onset of GE, and have been seen as a risk factor for the presence of GE in patients medicated with Tcr. According to previous studies, there are a number of variables associated with GE such as poor hygiene and other epidemiological and pharmacological variables that may aggravate the problem.

2. Rationale and hypothesis

Prior to our study, authors did not compare the GE that patients taking Tcr and patients taking Tcr and CCB simultaneously with a non-transplanted healthy CG that did not take drugs associated with GE. We believe that this is necessary to assess whether or not Tcr is associated with GE, since GE may also be due to poor oral hygiene and have a genetic and idiopathic origin. The hypothesis of our study is that renal transplant recipients taking Tcr suffer a prevalence and severity of GE similar to a CG that does not receive such drugs associated with GE. However, the prevalence and severity of GE in kidney transplant patients taking Tcr and BCC is greater than in patients taking Tcr alone and also in patients with a CG. In addition, we believe that certain risk factors (the use of Tcr, CCB and tobacco) and predictive variables (dose, type and blood level of immunosuppressant, dose and type of CCB, age, sex, creatinine level, diabetes, plaque index and time since transplanted) influence the appearance of GE.

3. Objectives

The main objective of this study is to assess whether renal transplant recipients receiving Tcr and those taking Tcr and CCB suffer more GE than a non-transplanted CG that does not take GE-associated drugs. In addition, it has also been the objective of this study to evaluate how different risk factors or predictive variables influence the appearance of GE in these patients.

4. Material and methods

This was descriptive cross-sectional study of prevalence, where the dependent variables were the appearance and severity of GE, and the independent or predictive variables were treatment with Tcr, CCB, type and dose of CCB, (Prednisone, Tcr, MMF, Sir, Eve)) and creatinine level.

211 renal transplant recipients treated with Tcr from the time of transplantation who had not previously taken CsA or phenytoin (121 taking only Tcr and 90 Tcr and CCB) were selected from the renal transplant office at the Hospital 12 de Octubre de Madrid and a CG of 211 patients not transplanted or medicated with drugs associated with GE from a primary health care office at a health center. The independent variables were taken out of the clinical history and an interview with the patients. GE was assessed from photographs of the buccal surfaces of 12 anterior teeth as seen in the Ellis et al. index. The GE was measured in percentage and also categorized as mild, moderate and severe. The patient was considered to have GE when the result was greater than 0, and clinically significant GE when the GE was $\geq 30\%$. The plaque index used was that of Silness & Loe 1964.

The statistical study was performed with the SPSS program for Macintosh (version 22, SPSS Inc., Chicago IL, USA). We performed a descriptive analysis of the different variables studied and an inferential analysis to find possible differences between the prevalence and severity of GE between the three groups using the Chi-square test and the Kruskal-Wallis test. The Chi-square test and the U-Mann Whitney test were used to find the relationship between the prevalence of GE and the different predictor variables. A multivariate analysis was performed using a

logistic regression test, only variables with a significance level ≤ 0.05 were introduced as predictors, when individually tested with the occurrence of GE. Statistical significance was considered when $p \leq 0.05$.

5. Results

The presence of GE was higher in the group of transplant recipients receiving Tcr and CCB (64.4%), followed by patients receiving Tcr (39.7%) and the CG (35.1%) $p = 0.0001$. The mean percentage GE was also higher in the group receiving Tcr + CCB, followed by the Tcr group and the CG ($p = 0.0001$). GE was clinically significant in 35.5% of the patients in the Tcr + CCB group; however, in the group with only Tcr, as well as the CG, the lowest were 11.6% and 6.7%, respectively ($p = 0, 0001$).

In the total group, the model selected as predictor variables of GE the use of CCB (OR = 4.30, 95% CI = 1.90-9.78, $p = 0.001$) and dental plaque index (OR = 7.81E + 11.06, 95% CI = 1.60E + 9-3.81E +14, $p = 0.0001$). In the renal transplant group after performing a multivariate analysis, that variables CCB (OR = 5.50, 95% CI = 2.10-14.36, $p = 0.001$) and plaque index (OR = 2.186E + 15, 95% CI: 4.882 E + 10-9,789E + 19; $p = 0.0001$) were selected.

The presence of GE was higher in the group of transplant recipients receiving Tcr and CCB (64.4%), followed by patients receiving Tcr (39.7%) and the CG (35.1%) $p = 0.0001$. The mean percentage GE was also higher in the group receiving Tcr + CCB, followed by the Tcr group and the CG ($p = 0.0001$). GE was clinically significant in 35.5% of the patients in the Tcr + CCB group; however, in the group with only Tcr, as well as the CG, the lowest were 11.6% and 6.7%, respectively ($p = 0, 0001$). The prevalence and severity of GE was statistically higher when we compared to the presence and severity of GE among the Tcr + CCB and CG groups separately.

6. Conclusions

The prevalence and severity of GE was greater in patients who used concomitant Tcr and CCB, compared to a group taking Tcr and a CG that did not take GE-related medications. The prevalence and severity of GE in patients medicated with Tcr is similar to a CG that does not take medication associated with GE. The accumulation of plaque and the use of CCB are predictive variables of the appearance of GE in the sample studied. Therefore, in renal transplant patients medicated with Tcr who suffer GE, it is necessary to carry out a correct periodontal control to improve their gingival state. If after the periodontal treatment the GE does not decrease enough this study serves to justify to the patient's doctor, whenever possible, the change of CCB by another antihypertensive medication to try to improve the clinical picture.

INDICE

<u>1. INTRODUCCIÓN</u>	<u>21</u>
<u>1.1. EL TRASPLANTE RENAL</u>	<u>21</u>
<u>1.1.1 RESEÑA HISTÓRICA DEL TRASPLANTE RENAL</u>	<u>22</u>
<u>1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL TRASPLANTE RENAL</u>	<u>24</u>
<u>1.1.3 INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE</u>	<u>27</u>
<u>1.1.3.1 ANTIGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD. ESTUDIO INMUNOLÓGICO DEL DONANTE Y RECEPTOR DE TRASPLANTE RENAL.</u>	<u>29</u>
<u>1.1.3.2 TIPOS DE RECHAZO.</u>	<u>31</u>
<u>1.1.4 TIPOS DE TRASPLANTE RENAL.</u>	<u>34</u>
<u>1.1.5 INMUNOSUPRESIÓN EN EL TRASPLANTADO RENAL.</u>	<u>36</u>
<u>1.1.5.1 CORTICOESTEROIDES.</u>	<u>37</u>
<u>1.1.5.2 INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA.</u>	<u>39</u>
<u>CICLOSPORINA A</u>	<u>39</u>
<u>TACRÓLIMUS</u>	<u>42</u>
<u>1.1.5.3 INHIBIDORES DEL MTOR: SIROLIMUS (RAPAMUNE®) Y EVEROLIMUS (CERTICAN®).</u>	<u>44</u>
<u>1.1.5.4 FÁRMACOS QUE INTERFIEREN EN LA DIVISIÓN CELULAR.</u>	<u>45</u>
<u>AZATIOPRINA</u>	<u>45</u>
<u>DERIVADOS DEL ÁCIDO MICOFENÓLICO. MOFETIL MICOFENOLATO (CELLCEPT®) O ÁCIDO MICOFENÓLICO CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO (MYFORTIC®).</u>	<u>47</u>
<u>1.1.5.5 NUEVOS INMUNOSUPRESORES.</u>	<u>48</u>
<u>1.1.5.6 PROTOCOLO DE INMUNOSUPRESIÓN.</u>	<u>49</u>
<u>1.2. AGRANDAMIENTO GINGIVAL.</u>	<u>51</u>
<u>1.2.1 CONCEPTO.</u>	<u>51</u>
<u>1.2.2 TIPOS DE AGRANDAMIENTO GINGIVAL.</u>	<u>52</u>
<u>1.2.3 CARACTERÍSTICAS DEL AG MEDICAMENTOSO.</u>	<u>54</u>
<u>1.2.4 FÁRMACOS ASOCIADOS A AGRANDAMIENTO GINGIVAL.</u>	<u>55</u>
<u>1.2.4.1 AGRANDAMIENTO GINGIVAL PRODUCIDO POR FENITOINA.</u>	<u>55</u>
<u>1.2.4.2 AGRANDAMIENTO GINGIVAL PRODUCIDO POR CICLOSPORINA A.</u>	<u>57</u>

<u>1.2.4.3 AGRANDAMIENTO GINGIVAL PRODUCIDO POR TACROLIMUS.</u>	<u>59</u>
<u>1.2.4.4 AGRANDAMIENTO GINGIVAL PRODUCIDO POR BLOQUEANTES DE LOS CANALES DEL CALCIO.</u>	<u>69</u>
Prevalencia de AG de los diferentes BCC	71
<u>1.2.5 LOCALIZACIÓN DEL AGRANDAMIENTO GINGIVAL</u>	<u>72</u>
<u>1.2.6 CRONOLOGÍA DEL AGRANDAMIENTO GINGIVAL</u>	<u>72</u>
<u>1.2.7 FISIOPATOLOGÍA DEL AGRANDAMIENTO GINGIVAL MEDICAMENTOSO</u>	<u>72</u>
<u>1.2.8 EVALUACIÓN CLÍNICA Y MEDICIÓN DEL AGRANDAMIENTO GINGIVAL</u>	<u>75</u>
<u>1.2.9 TRATAMIENTO DEL AGRANDAMIENTO GINGIVAL.</u>	<u>81</u>
<u>2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</u>	<u>85</u>
<u>2.1. JUSTIFICACIÓN</u>	<u>85</u>
<u>2.2. OBJETIVOS</u>	<u>90</u>
<u>4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO</u>	<u>96</u>
<u>4.2 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA</u>	<u>96</u>
<u>4.2.1 SELECCIÓN DEL GRUPO ESTUDIO Y CONTROL</u>	<u>96</u>
<u>4.2.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN</u>	<u>97</u>
<u>4.3 METODOLOGÍA SEGUIDA EN EL MANEJO DE LA MUESTRA</u>	<u>99</u>
<u>4.3.1 VARIABLES DE ESTUDIO</u>	<u>99</u>
<u>4.3.2 METODOLOGÍA</u>	<u>100</u>
<u>4.3.3 DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE AG</u>	<u>101</u>
<u>4.3.4 DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE PLACA</u>	<u>103</u>
<u>4.3.5 CLASIFICACIÓN DE LA MUESTRA</u>	<u>104</u>
<u>4.3.6 DISEÑO ESTADÍSTICO</u>	<u>104</u>
<u>5.1 DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA</u>	<u>108</u>
<u>5.2 RESULTADOS DE LA ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA Y LA ESTADÍSTICA INFERENCIAL DE LAS VARIABLES COMUNES EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO</u>	<u>108</u>
<u>5.3 RESULTADOS DE LA ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA Y LA ESTADÍSTICA INFERENCIAL DE LAS VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS, RELATIVAS AL TRASPLANTE Y FARMACOLÓGICAS DE LOS PACIENTES MEDICADOS CON TACROLIMUS</u>	<u>109</u>
<u>5.4 RESULTADOS DE LA ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE LAS VARIABLES ESPECÍFICAS DEL GRUPO T_{CR}+BCC</u>	<u>111</u>
<u>5.5 RESULTADOS DE LA ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA Y LA ESTADÍSTICA INFERENCIAL DE LA PREVALENCIA Y SEVERIDAD DE AG EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO</u>	<u>111</u>

<u>5.6 RESULTADOS DEL ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE EN FUNCIÓN DE LA PREVALENCIA DE AG DE LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS COMUNES RECOGIDAS EN LA MUESTRA TOTAL</u>	<u>114</u>
<u>5.7 RESULTADOS DEL ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE EN FUNCIÓN DE LA PREVALENCIA DE AG DE LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS Y DE LABORATORIO RECOGIDAS EN EL GRUPO DE TRASPLANTADOS RENALES MEDICADOS CON TACROLIMUS</u>	<u>116</u>
<u>6. DISCUSIÓN</u>	<u>120</u>
<u>7. CONCLUSIONES</u>	<u>133</u>

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EL TRASPLANTE RENAL

El trasplante de órgano sólido es actualmente una alternativa terapéutica perfectamente establecida para el tratamiento de pacientes con disfunción orgánica terminal e irreversible. Sus buenos resultados clínicos se deben a la mejora de las técnicas quirúrgicas, al desarrollo de los nuevos líquidos de preservación de los órganos a trasplantar y a la introducción de nuevos fármacos inmunosupresores, entre otros. (1)

Según la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), un trasplante conlleva sustituir un órgano o tejido enfermo por otro que funcione adecuadamente. Hoy en día constituye una técnica médica muy desarrollada que logra magníficos resultados para los receptores. No obstante, necesita obligatoriamente de la existencia de donantes. Sin la solidaridad de los donantes no se podrían llevar a cabo los trasplantes de órganos. (2)

El trasplante de riñón es reconocido como uno de los mayores avances de la medicina moderna, ya que proporciona una gran tasa de supervivencia en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) terminal con una elevada calidad de vida. Hace 50 años se consideraba una opción de tratamiento experimental, muy limitada y que presentaba bastantes riesgos; se beneficiaban de ella unos pocos individuos en un pequeño número de centros académicos líderes en todo el mundo. Hoy, sin embargo, forma parte de la práctica clínica habitual en más de 80 naciones, y constituye un procedimiento de rutina que transforma vidas en la mayor parte de los países con ingresos económicos medios y altos. (3)

El paciente trasplantado puede acudir, cada vez con más frecuencia, a las consultas dentales demandando tratamientos odontológicos. Por ello, es importante que el odontólogo conozca las alteraciones orales que pueden aparecer en los trasplantados y las consideraciones a tener en el tratamiento odontológico en estos pacientes.

1.1.1 RESEÑA HISTÓRICA DEL TRASPLANTE RENAL

La historia del trasplante de órganos comenzó en el siglo XVIII cuando se realizaron los primeros injertos en animales por Duhamel du Monceau. Él llevó a cabo en 1794 un injerto de espolones extraídos de pollos jóvenes. En 1767, John Hunter, padre de la “cirugía científica británica”, implantó dientes en la cresta de los gallos. Y posteriormente, implantó dientes extraídos de un cadáver en un hombre vivo. (4)

En el siglo XIX, se demostró a nivel celular que los glóbulos rojos siguen viviendo en un plasma extraño. A nivel biológico se observaron dos factores que favorecían el éxito del trasplante, uno de ellos fue que el grado de parentesco umentaba el éxito del trasplante y el otro que la edad temprana del donante mejoraba la supervivencia. La “inmunología del trasplante” había comenzado. (4)

En el siglo XX, la cirugía vascular dio un paso fundamental para los inicios del trasplante. Mathie Jaboulay y Alexis Carrel van a desarrollar un papel innovador y pionero en la cirugía vascular describiendo las técnicas de anastomosis vasculares que se utilizarían en los trasplantes.(4)

Sin embargo, hasta años más tarde no se realizó el primer trasplante renal entre humanos, fue en el año 1933 bajo la dirección de Voronoy. Él utilizó el riñón de cadáver humano para tratar a una mujer de 26 años ingresada por un coma urémico, y debido a la incompatibilidad entre donante y receptor, la paciente falleció a los cuatro días. (4) Küss realizó en 1951 el primer trasplante de “donante vivo” con un riñón disponible extraído por motivos terapéuticos que tampoco funcionó.(4)

Fue en 1954 cuando se realizó el primer trasplante renal con éxito en el mundo, llevado a cabo en el Hospital Peter Bent Brigham de Boston por el grupo de Merryl y Murray. Se trató de un trasplante renal de vivo efectuado entre gemelos univitelinos, salvándose el principal obstáculo que había impedido el éxito de intentos previos de trasplante renal: la activación del sistema inmunológico y la pérdida inmediata de función del injerto por fenómenos

dependientes de aloantígenos. Este primer trasplante marcó el inicio de una etapa en la historia del trasplante de órganos en la que el donante era una persona viva, inicialmente con una relación genética con su receptor. (5)

Pero no fue hasta 1960, cuando se consiguen realizar, junto con los avances en la inmunosupresión, los trasplantes entre personas no relacionadas genéticamente. Primero se utilizó la irradiación total pretrasplante y el tratamiento posterior con corticoides. Después se utilizaron fármacos inmunosupresores como el metotrexate, la ciclofosfamida, los corticoides, la actinomicina, la azaserina y las tiopurinas. En 1960, R. Calne comienza sus investigaciones utilizando la azatioprina en trasplantes renales entre animales y en 1962 se comienza a utilizar en humanos, esto hace que la irradiación sea abandonada.(5) Posteriormente, aparecería la CsA, el Tcr, el MMF y los inhibidores del mTOR que han hecho que el trasplante renal sea un tratamiento exitoso para el paciente con fallo renal irreversible, que además proporciona una mayor calidad de vida a los pacientes en relación a la hemodiálisis, siempre a expensas de una serie de efectos secundarios debidos a la inmunosupresión.

El trasplante empieza su camino en España en 1965 cuando cuatro médicos hicieron posible los primeros trasplantes de riñón con éxito en nuestro país. Eran los doctores Gilvernet y Caralps del Hospital Clinic de Barcelona, y Alférez y Hernando de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid. La donación y los trasplantes en España durante los años sesenta y setenta carecieron de regulación legal, lo que impedía un desarrollo integrado de estas terapéuticas, y esto llevó a facilitar la promulgación de la Ley 30/1979 y el Real Decreto 426/1980 que desarrollaba la ley de trasplantes. Dicha ley considera lo siguiente:(2)

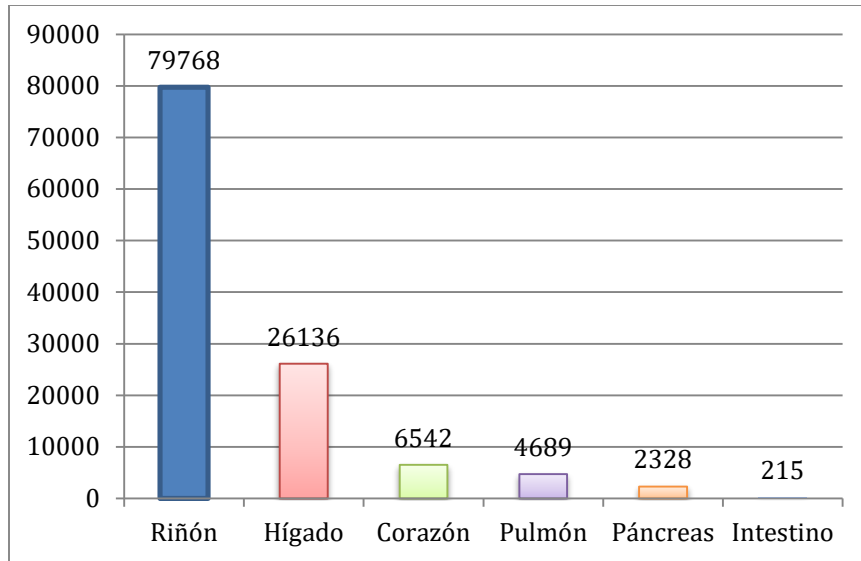
1. El establecimiento de la llamada muerte encefálica como equivalente científico legal y ético de la muerte clásica del individuo.
2. El respeto a la voluntad del fallecido en cuanto a donar o no sus órganos.

3. La necesidad de que el diagnóstico de muerte se haga por un equipo de médicos independiente del equipo de trasplante.
4. El carácter altruista de la donación y la no comercialización de los órganos.
5. La garantía de anonimato del donante.
6. La aplicación de criterios médicos para la distribución de los órganos disponibles entre los enfermos en espera de los mismos.

A finales de los años ochenta, ya se llevaban a cabo los trasplantes de riñón, hígado, corazón y páncreas y se realizaban cada vez en más hospitales. (2) En el año 1989, se crea la ONT (Organización Nacional de Trasplantes) y con ella se implantan una serie de medidas, fundamentalmente de índole organizativa, incluyendo la creación de una red de coordinadores, que resulta clave en la identificación de donantes potenciales y su conversión en donantes reales. Ello conlleva un incremento sustancial de la actividad de donación de personas fallecidas en nuestro país hasta niveles no descritos en ningún país del mundo y mantenidos por encima de los 30 donantes pmp (por millón de población) en los últimos años. En paralelo, la actividad de trasplante en términos generales y de trasplante renal en particular también se incrementa, alcanzándose una actividad de más de 45 procedimientos de trasplante pmp en la última década. (5)

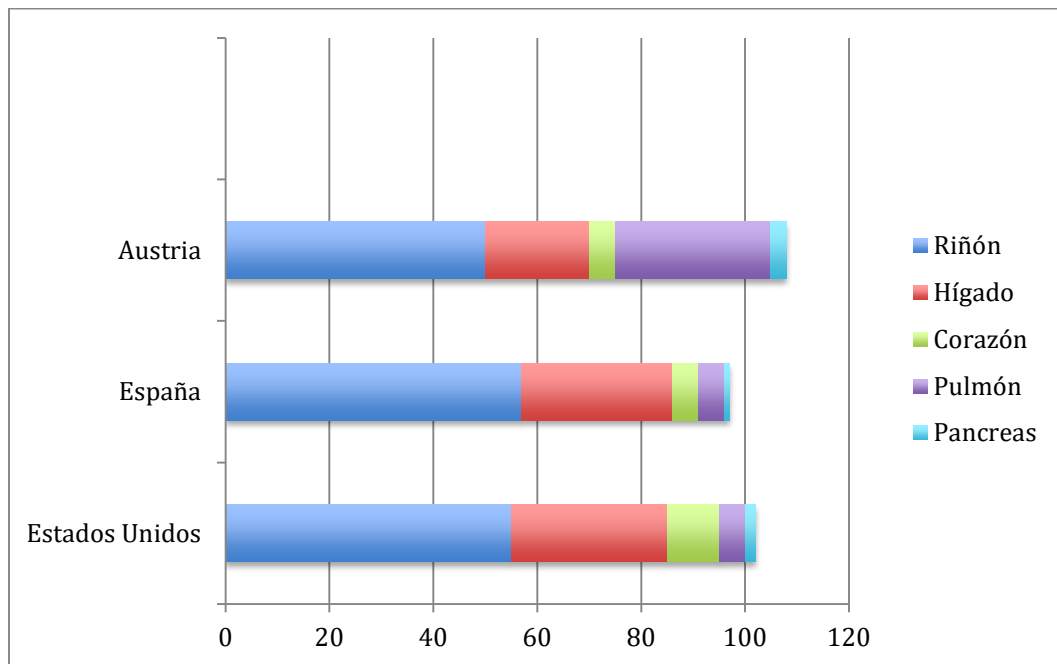
1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL TRASPLANTE RENAL

Los datos del Observatorio Mundial de Donaciones y Trasplantes (OMDT), creado por la Organización Mundial de la Salud en colaboración con la ONT de España, muestra que en 2014 se realizaron 79.768 trasplantes renales en todo el mundo (Fig. 1), que supone un incremento de 1,65% en comparación con los datos proporcionados en el 2013. El trasplante renal supone el 41,4% de todos los trasplantes realizados (6).



[Fig. 1. Actividad global en Trasplantes de Órgano Sólido en 2014](#)

A nivel mundial entre los países más activos en trasplante de órgano sólido se encuentran Austria, Estados Unidos y España como bien puede observarse en la [Fig.2](#). (6)



[Fig. 2. Datos de los países más activos en trasplante de órgano sólido. Trasplantes de Órgano Sólido por millón de habitantes \(7\).](#)

Según los datos de la ONT, en el año 2015 se realizaron en nuestro país 2.905 trasplantes renales (Fig. 3), de los que 54 eran trasplantes infantiles. Según estos datos existe un incremento del 8,5% respecto al año 2014. Como podemos observar en la Fig. 3, desde el año 1993 el número de trasplantes renales realizados en España aumenta progresivamente (6).

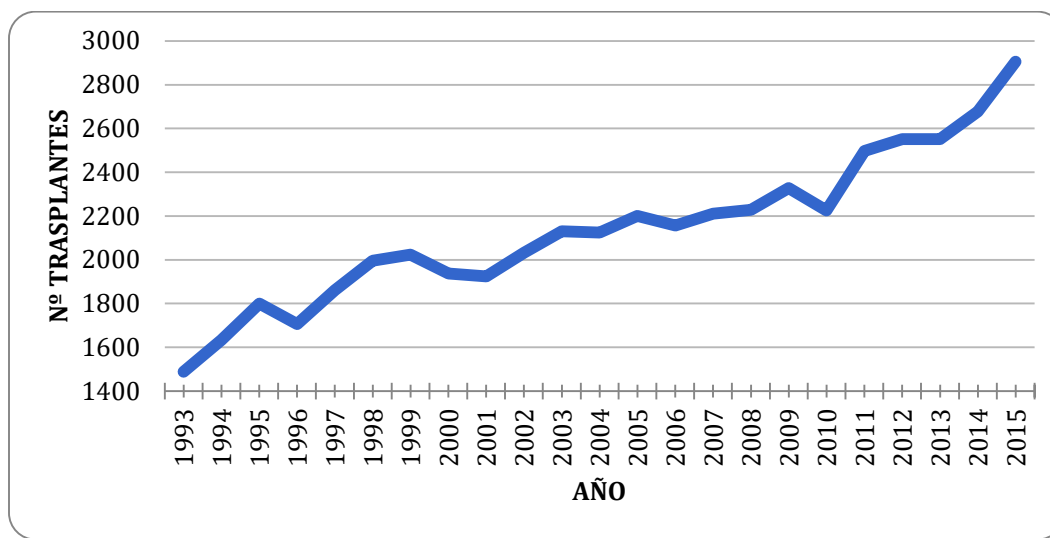


Fig. 3. Trasplante renal. Actividad en España 1993-2015.

La tasa de trasplante renal de cadáver en España se sitúa en 54 pmp que nos coloca como el país con la mayor tasa en este tipo de trasplantes. En la actualidad disponemos en España de 46 centros de trasplante renal autorizados, 39 de adultos y 7 de trasplante infantil. La actividad de trasplante por Comunidades Autónomas puede verse en las Tabla 1 (6).

Las comunidades autónomas con mayor número de trasplantes renales en el año 2015 son Cataluña con 647, Andalucía con 453 y Madrid con 450. En la Comunidad de Madrid, el centro que más trasplantes renales realizó fue el Hospital Doce de Octubre con 130 trasplantes renales, este hospital ha sido el tercer centro con mayor número de trasplantes renales realizados a nivel nacional (por detrás del hospital Clinic de Barcelona con 138 trasplantes y el

hospital de las Cruces de Baracaldo con 153) (6). El Hospital 12 de Octubre ha sido el escogido para recoger nuestra muestra de trasplantados renales.

CC.AA	2011	2012	2013	2014	2015
Andalucía	426	457	412	453	453
Aragón	74	68	85	78	78
Asturias	53	50	48	51	52
Baleares	43	52	39	49	52
Canarias	116	91	101	108	123
Cantabria	48	36	61	46	55
Castilla La Mancha	59	55	94	82	90
Castilla y León	85	117	108	117	111
Cataluña	581	559	540	604	647
C. Valenciana	190	232	237	246	281
Extremadura	44	34	30	44	53
Galicia	146	138	132	141	168
La Rioja	10	5	16	7	16
Madrid	406	432	406	431	450
Murcia	54	76	61	54	68
Navarra	40	32	26	40	49
País Vasco	123	117	156	127	159
Total del Estado	2.498	2.551	2.552	2.678	2.905

Tabla 1. Trasplantes renales por Comunidades Autónomas.

1.1.3 INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE

La inmunidad se divide en dos formas: innata y adaptativa. La respuesta innata ocurre con rapidez y puede generar mecanismos efectores que son eficaces en el transcurso de minutos u horas de la infección. En ella, actúan células y moléculas como fagocitos y el complemento. Por otra parte, la inmunidad adaptativa requiere mucho más tiempo para hacerse eficaz, por lo general algunos días. En la inmunidad adaptativa actúan linfocitos y anticuerpos, que dan una resistencia más duradera ante agentes invasores, evitando la reinfección por la memoria inmunitaria. La inmunidad innata y adaptativa son esenciales para defensa de agentes externos como las infecciones. (Fig. 4).(8)

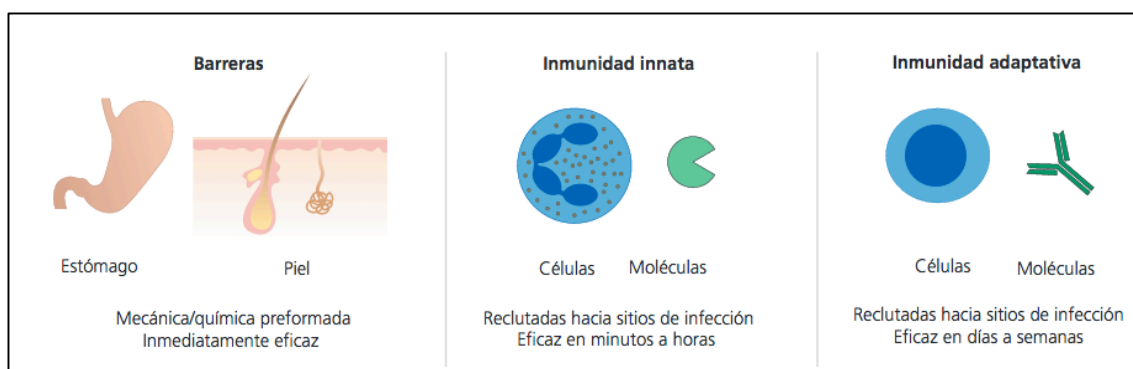


Fig. 4. Mecanismos de defensa. Tomado de MacPherson GG. *Inmunología: Conceptos y Evidencias*. (8)

El sistema innato da lugar a una respuesta inespecífica, que actúa de forma inmediata y se basa en el reconocimiento de características comunes a muchos agentes patógenos, discriminando estas estructuras de las propias, aunque no proporciona una inmunidad duradera. Los componentes esenciales en la inmunidad innata son las células fagocíticas (como neutrófilos y sistema monocito-macrófago) y las proteínas que forman parte del sistema del complemento. La activación del sistema innato genera una respuesta inflamatoria con aumento del flujo sanguíneo local, activación de células endoteliales, aumento de permeabilidad vascular, activación de la coagulación y liberación de mediadores que contribuyen a eliminar los agentes patógenos(9, 10). Cuando los patógenos sobrepasan esta primera línea de defensa se desencadena una respuesta inmunitaria adaptativa, frente a antígenos específicos, genera células efectoras antígeno-específicas contra el agente agresor y células memoria que prevendrán sucesivos ataques del mismo agente(9, 10).

Los linfocitos T desempeñan un papel importante en la inmunidad adaptativa, contribuyendo a la regulación de la respuesta humoral como las respuestas mediadas por células (10, 11). Por otra parte, la respuesta adaptativa se inicia cuando el antígeno es captado por las células dendríticas inmaduras que residen en la mayoría de los tejidos. Estas células después migran a través de la linfa a los órganos linfáticos periféricos, donde se activan transformándose en células dendríticas maduras y convirtiéndose en células presentadoras de antígenos. Éstas después sufren una serie de cambios que las capacita para activar los linfocitos, denominados vírgenes, que se encuentran en los ganglios linfáticos (12).

1.1.3.1 ANTIGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD. ESTUDIO INMUNOLÓGICO DEL DONANTE Y RECEPTOR DE TRASPLANTE RENAL.

El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) del ser humano, que en general se denomina complejo de antígenos leucocíticos humanos (HLA), es una región de cuatro megabases (Mb) situada en el cromosoma 6 que contiene gran cantidad de genes expresados. De estos genes, los más conocidos son los del HLA clases I y II, cuyos productos resultan esenciales para la especificidad inmunitaria y la histocompatibilidad de los trasplantes. Otros muchos genes de la región HLA también son fundamentales para el funcionamiento del sistema inmunitario innato y específico de antígeno (13).

Los genes del HLA clase I se localizan en un segmento del ADN de 2 Mb en el telómero de la región HLA. Los *loci* clásicos (MHC clase Ia) HLA-A, HLA-B y HLA-C, cuyos productos participan de forma integral en la respuesta inmunitaria frente a las infecciones intracelulares, los tumores y los aloinjertos, se expresan en todas las células nucleadas y son muy polimorfos en la población. Por otra parte, múltiples genes de clase II se presentan en un único haplotipo, agrupados en tres subregiones principales: HLA-DR, -DQ y -DP. Cada una de estas subregiones contiene por lo menos un *locus* alfa (α) y un *locus* beta (β) funcionales. En conjunto, codifican proteínas que forman las cadenas polipeptídicas α y β de una molécula del HLA clase II madura (13).

Si bien muchos acontecimientos moleculares participan en el rechazo del trasplante, las diferencias alógicas en los *loci* de clases I y II tienen una participación destacada. Las moléculas de clase I pueden promover las respuestas de linfocitos T por mecanismos diferentes. En los casos de aloinjertos en los que existe discordancia entre uno o más *loci* de clase I del hospedador y del donante, los linfocitos T del hospedador pueden activarse mediante la *alorreactividad directa* clásica, a través de la cual los receptores de antígenos de los linfocitos T del

hospedador reaccionan con la molécula de clase I extraña expresada en el aloinjerto (13).

En el caso de las moléculas de clase I de los aloinjertos que son compartidas por el hospedador y el donante, aún puede desencadenarse una respuesta de linfocitos T, debido a péptidos que son presentados por las moléculas de clase I del injerto pero no del hospedador. La base más común para la existencia de estos péptidos antigénicos endógenos, denominados *antígenos menores de histocompatibilidad*, es una diferencia genética entre el donante y el hospedador en un *locus* no perteneciente al MHC que codifica el gen estructural para la proteína de la cual deriva el péptido. Estos *loci* se denominan *loci menores de histocompatibilidad* y los individuos no idénticos se diferencian, de manera característica, en muchos de estos loci. Los linfocitos T CD4 reaccionan a las variantes análogas de la clase II, de maneras tanto directa como indirecta, y las diferencias aisladas de la clase II bastan para originar el rechazo a los aloinjertos. (13)

Las moléculas de histocompatibilidad pueden ser reconocidas por el receptor de un trasplante por dos mecanismos distintos. Cuando se produce el reconocimiento de las moléculas HLA del donante presentadas por sus propias células presentadoras de antígenos (CPA), el mecanismo se conoce como presentación directa. En este caso las CPA del donante migran a los ganglios linfáticos donde presentan péptidos, que son reconocidos por linfocitos T del receptor porque mimetizan moléculas del CMH propias con un péptido extraño (8, 14, 15).

Un segundo mecanismo se lleva a cabo mediante la captación de proteínas procedentes del injerto por las CPA del receptor, las cuales originan péptidos extraños que son presentados a los linfocitos T de éste. Las proteínas más alogénicas son las propias moléculas del CMH, lo que las convierte en la principal diana de este mecanismo, que se conoce como presentación indirecta (8, 14, 15).

Otros antígenos “menores” pueden desempeñar funciones cruciales, además de los grupos sanguíneos ABH(O) y los antígenos endoteliales, que no se comparten con los linfocitos. El sistema Rh no se expresa en los injertos de tejidos. La evidencia para la designación de HLA como la región genética que codifica los principales antígenos para el trasplante proviene de la tasa de éxito en donantes vivos

relacionados de trasplante renal y de médula ósea, con mejores resultados en gemelos con HLA idéntico. Sin embargo, en un 5% de los aloinjertos renales con HLA idéntico ocurre rechazo, a menudo en las primeras semanas después del trasplante. Tales fracasos representan estados de sensibilización previa a antígenos diferentes a HLA. Los antígenos menores diferentes a HLA son relativamente débiles cuando se encuentran al inicio y por tanto, son susceptibles de supresión con el tratamiento inmunodepresor convencional. Sin embargo, una vez que ha ocurrido el cebado, las respuestas secundarias son mucho más resistentes al tratamiento (13).

1.1.3.2 TIPOS DE RECHAZO.

Los mecanismos efectores celular y humoral participan en el rechazo del trasplante renal. El rechazo por mecanismos celulares es mediado por linfocitos que responden a los antígenos HLA expresados en el órgano. Los linfocitos CD4+ responden a la incompatibilidad de clase II (HLA-DR) mediante la proliferación y liberación de citocinas proinflamatorias lo que incrementa la respuesta proliferativa del sistema inmunitario. Los precursores de linfocitos citotóxicos CD8+ responden principalmente a los antígenos de clase I (HLA-A y B), y maduran en células efectoras citotóxicas que causan daño orgánico a través del contacto directo y lisis de las células del donante. La activación plena de los linfocitos T requiere que los aloantígenos se unan a los receptores de linfocitos T presentados por moléculas HLA propias o del donante (presentación indirecta y directa, respectivamente), pero también participan moléculas co-estimuladoras. La señalización a través de estas vías induce la activación de la actividad de cinasa de la calcineurina, que a su vez activa los factores de transcripción que ocasionan la regulación ascendente de múltiples genes, lo que incluye el sitio efector de rapamicina (TOR) para inducir la proliferación celular en forma autocrina (Fig. 5). (13)

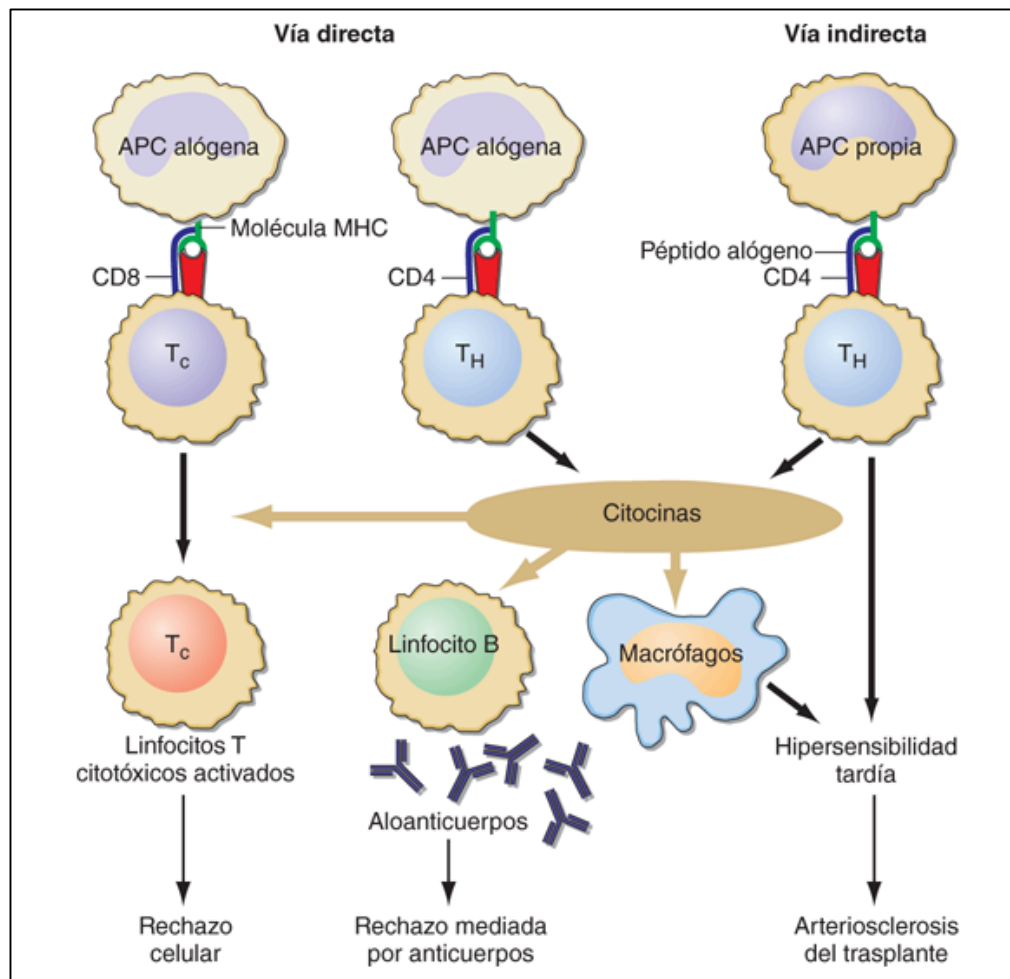


Fig. 5. Reconocimiento de las vías para los antígenos de complejos de histocompatibilidad mayor (MHC).

Tomado de Harrison: Medicina Interna, 2017(13)

El rechazo de trasplante se clasifica en tres tipos, en función del tiempo que transcurre hasta que ocurre el rechazo. Basándose en parámetros etiológicos, clínicos y patológicos, el rechazo se puede clasificar como hiperagudo, agudo o crónico: (8, 13, 15)

- **Rechazo hiperagudo.** Se presenta cuando el riñón es trasplantado y se retiran las pinzas vasculares, el riñón, que esta pálido porque había estado perfundido con soluciones salinas transparentes para preservarlo en un estado sano, se hace más oscuro y más rojo conforme fluye sangre a través de él. Con todo, si el riñón es trasplantado por error a un receptor que tiene

anticuerpos preformados contra antígenos expresados sobre células endoteliales del injerto, en el transcurso de un tiempo breve (minutos a horas) el injerto se pone oscuro, y cesa el flujo de orina porque el riñón ha muerto por falta de riego sanguíneo. Esto ha llevado a que los anticuerpos en la sangre se unan a antígenos sobre células endoteliales, que pueden incluir moléculas del MHC, antígenos menores de histocompatibilidad, o antígenos del grupo sanguíneo ABO. Nada se puede hacer en esta situación ya que el riñón no es funcional y tiene que ser extirpado. Este rechazo a menudo se observa en xenoinjertos, y por lo general se debe a anticuerpos naturales preformados (8, 15).

- **Rechazo agudo.** Es característico en las primeras semanas del trasplante. Se produce por un mecanismo de presentación directa y es debido a la inducción de linfocitos T (y a menudo también B) contra el injerto. Los linfocitos T CD4+ (Th) son activados por los aloantígenos HLA de clase II (DR, DQ, DP), mientras que los linfocitos T CD8+ lo son por las moléculas HLA de clase I (A, B, C). Debido a que la activación de las células CD8+ requiere la participación de CD4+ activadas, las diferencias en las moléculas de clase II inducen una respuesta alógena más fuerte que la inducida por diferencias en las de clase I. Las células Th activadas por el injerto liberan citocinas que actúan como factores de crecimiento y diferenciación de otras células que intervienen en el rechazo. Además de inducir linfocitos T alorreactivos, los injertos inducen la producción de aloanticuerpos contra las moléculas HLA foráneas. Posiblemente células B específicas para los aloantígenos, son estimuladas por mecanismos similares a los implicados en su estimulación por cualquier otra proteína extraña. El rechazo agudo en el riñón se caracteriza por la necrosis de las células del parénquima producida por infiltrados de linfocitos y macrófagos con capacidad citolítica. Su manifestación más marcada, se asocia a síntomas múltiples, entre los que se incluye, fiebre, escalofríos, mialgias y artralgias. El 90% de los rechazos son de tipo celular y con un tratamiento adecuado son más fácilmente reversibles

que los rechazos en los que los mecanismos efectores son predominantemente debidos a anticuerpos anti injerto (8, 15).

- **Rechazo crónico.** Con cierta frecuencia el riñón trasplantado con éxito, y que ha estado funcionando bien durante meses o años, empieza a deteriorarse y al cabo de un periodo prolongado pierde por complete su función. Las causas no se entienden por completo. Aun así, los anticuerpos pueden desempeñar un papel, al igual que células infiltrantes como macrófagos que pueden secretar factores de crecimiento de células de músculo liso, como pueden hacerlo las células endoteliales. (8)

La infección por citomegalovirus (CMV) se ha relacionado con el rechazo agudo y el crónico. La infección por este virus origina una respuesta inmune generalizada muy similar a la que tiene lugar en el rechazo. Este es un parámetro que se tiene en cuenta a la hora de trasplantar a un paciente (16).

1.1.4 TIPOS DE TRASPLANTE RENAL.

Los trasplantes se pueden clasificar en autoinjertos, isoinjertos, aloinjertos y xenoinjertos. (13, 15, 17, 18)

Un injerto trasplantado de un individuo a sí mismo es un **autoinjerto** y no será rechazado. A su vez, el trasplante entre dos individuos genéticamente idénticos es un **isoinjerto**, al igual que el autoinjerto tampoco será rechazado ya que el donante y receptor expresan los mismos antígenos, el ejemplo son los gemelos univitelinos. (13, 15, 17, 18)

Un injerto trasplantado entre dos individuos genéticamente distintos, pero pertenecientes a la misma especie, es un **aloinjerto**. El trasplante alogénico renal es el más frecuentemente realizado. Ciertos antígenos expresados por el donante son diferentes a los del receptor y pueden ser reconocidos como extraños, lo que desencadena su rechazo por el receptor. Los pacientes que reciben un aloinjerto,

como los trasplantados renales, necesitan tratamiento inmunosupresor para evitar el rechazo del injerto trasplantado. (13, 15, 17, 18)

El trasplante entre dos individuos pertenecientes a especies distintas es un xenotrasplante. El **xenoinjerto** es el tipo de injerto más rápidamente rechazado, por eso en la actualidad no se usa en seres humanos. (13, 15, 17, 18)

Cuando hablamos de trasplantes renales hay dos tipos de trasplantes que se realizan en nuestro país, uno es el trasplante renal de donante cadáver y otro el procedente de donante vivo.

Los **donantes cadáver** son aquellos individuos en situación de muerte cerebral por traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, anoxia cerebral o tumores benignos no metastatizantes. El trasplante de donante cadáver es el más frecuentemente realizado en España (5, 13).

El trasplante de donante vivo era muy poco frecuente en España, pero la situación cambia a partir del año 2000, fecha en que comienza un incremento progresivo en la actividad de trasplante renal de donante vivo en España. Este aumento sustancial en el número de procedimientos se fundamenta en una serie de hechos que han propiciado un cambio progresivo en la actitud de nuestro sistema: los excelentes resultados conseguidos con este tipo de trasplante, la dificultad de cubrir adecuadamente las necesidades de trasplante renal de nuestra población, el cambio en el perfil demográfico y de comorbilidad del donante fallecido y la mejora sustancial en la seguridad para el donante. El trasplante renal de donante vivo se asocia con mejores resultados que el trasplante renal de donante fallecido, independientemente de la relación genética existente entre donante y receptor. Las diferencias evolutivas incluyen mejoras no sólo en términos de supervivencia del injerto, sino también en la supervivencia del paciente (5).

1.1.5 INMUNOSUPRESIÓN EN EL TRASPLANTADO RENAL.

El objetivo o finalidad de los fármacos inmunosupresores es prevenir o controlar la respuesta inmunológica del receptor contra el órgano trasplantado, y así poder conseguir una mayor supervivencia del injerto y del paciente. El encontrar un equilibrio es complicado, y a veces, sobre todo en el periodo postrasplante inmediato el paciente sufre infecciones bacterianas, virales y fúngicas debidas a un régimen potente de inmunosupresión. Según van pasando los meses, se individualiza cada caso para lograr la inmunosupresión adecuada con los mínimos efectos adversos (19).

El tratamiento inmunosupresor se puede utilizar con las siguientes indicaciones:

1. Inmunosupresión primaria o de base para prevenir un rechazo agudo o crónico por parte del receptor. La terapia de inducción se administra las primeras semanas después del trasplante, y trata de prevenir un rechazo agudo. Por el contrario, la terapia de mantenimiento es la administrada de manera crónica durante el resto de la vida del trasplante, y su finalidad es prevenir un rechazo agudo tardío(19).
2. Tratamiento del rechazo agudo que conlleva un tratamiento potente, de corta duración y dirigido a bloquear completamente la respuesta inmunológica del receptor durante un periodo corto de tiempo para evitar lesionar el órgano donado (19).

___Tras el trasplante renal, es fundamental conseguir un equilibrio entre el efecto inmunosupresor de los fármacos y la respuesta inmunológica del huésped con el fin de evitar las infecciones oportunistas. Por tanto, antes de administrar una terapia inmunosupresora es necesario valorar su eficacia y potencial toxicidad, así como

individualizar en ciertos casos el tratamiento. Con todo, no hay consenso universal sobre el mejor régimen inmunosupresor a utilizar (20) .

Los fármacos inmunosupresores se pueden clasificar según diversos criterios. La mayoría de los fármacos inmunosupresores interfiere con los linfocitos T, células centrales en la regulación de la respuesta inmunitaria. En función de su mecanismo de acción, los medicamentos inmunosupresores pueden dividirse en los siguientes grupos: (21)

- Fármacos que interfieren la transmisión del estímulo al núcleo celular.
 - Corticoesteroides.
 - Fármacos que se fijan a las inmunofilinas: inhibidores de la calcineurina (CsA y Tcr) o de la mTOR (Sir y Eve).
- Fármacos que interfieren la división celular.
 - Azatioprina y ácido micofenólico.
- Fármacos que interfieren la acción del antígeno en el receptor del linfocito T.
 - Acción sobre moléculas situadas en la membrana celular: anticuerpos.

1.1.5.1 CORTICOESTEROIDES.

Los corticosteroides son potentes agentes antiinflamatorios, y su acción está mediada por(21):

- Actividad inmunosupresora resultado de la alteración de la función de los macrófagos y linfocitos sobre la capacidad quimiotáctica.
- Procesamiento y presentación del antígeno, y la síntesis y liberación de IL-1 y de otras citoquinas que activan a los linfocitos. Interfiere así con la capacidad del linfocito TH activado para producir IL-2 e impide la propagación de la respuesta inmunológica.
- Los corticoides tienen poco efecto sobre la producción de anticuerpos.

Tienen gran cantidad de efectos sobre el metabolismo de los diferentes componentes del organismo, pudiendo ocasionar gran cantidad de reacciones adversas(20, 21):

- Intolerancia hidrocarbonada.
- Atrofia muscular.
- Osteoporosis.
- Retraso y alteración del desarrollo
- Retención hidrosalina e hipertensión arterial.
- Infecciones.
- Obesidad.
- Osteonecrosis aséptica.
- Hiperglicemia y dislipemia.
- Úlcera péptica
- Hirsutismo
- Pueden producir un síndrome de Cushing si las dosis administradas son elevadas durante mucho tiempo.
- A largo plazo puede desarrollarse miopatía, osteoporosis, aterosclerosis, cataratas y atrofia cutánea.

Los corticosteroides están indicados en la prevención (inmunosupresión primaria) y el tratamiento del rechazo agudo del órgano trasplantado. En la prevención del rechazo agudo se utilizan siempre en combinación con otros fármacos en regímenes de doble o triple terapia. También acompañan el tratamiento de inducción con anticuerpos monoclonales o policlonales (20).

La dosis inicial es de 0,5-1 mg/kg/día, complementadas con una dosis de choque intraoperatoria o postoperatoria más elevada (125-500 mg). En los días siguientes se administran dosis decrecientes, hasta alcanzar niveles de mantenimiento establecidos por cada equipo (5-10 mg/día) a los 2-3 meses de evolución. En pacientes seleccionados es posible no utilizarlos, administrarlos sólo unos días como inducción o suprimirlos totalmente a los 3-12 meses. Para el tratamiento del

rechazo agudo se utilizan dosis de 250-1000 mg/día, durante 3-6 días. No es prudente superar una dosis total de 3 g (20).

1.1.5.2 INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA.

CICLOSPORINA A

La CsA es un péptido cíclico compuesto por 11 aminoácidos, originalmente obtenido de un hongo denominado *Tolypocladium inflatum* Gams. Se une a un receptor intracelular (ciclofilina) y forma un complejo activo que se une e inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina. La calcineurina participa en el control de la transcripción de ácido ribonucleico (ARN) para la síntesis de citocinas (IL-2, IFN- γ , IL-4 y TNF- α). Así, inhibe la proliferación de células T evitando la expansión clonal de las células cooperadoras y citotóxicas. Los linfocitos T supresores no se ven afectados. La CsA se puede administrar por vía oral o intravenosa. La solución clásica tenía escasa solubilidad en agua y requería la presencia de bilis para su absorción en el tubo digestivo(20). La nueva formulación (Neoral®) en microemulsión facilita la dispersión de las moléculas lipofílicas en el intestino, con lo que mejora la absorción, independientemente de la presencia de bilis y/o alimentos. Los niveles sanguíneos más elevados se obtienen 3-4 horas después de la ingesta. El fármaco se distribuye rápidamente por los órganos vascularizados y se acumula en el tejido adiposo. Se metaboliza en el hígado a través del sistema enzimático del citocromo P450 III-A. Los medicamentos que utilizan esta vía enzimática y que interfieren en su metabolización se muestran en la [Tabla 2](#). Es necesario tenerlos en consideración porque alteran los niveles en sangre de CsA. (20, 21)

<u>DISMINUYEN LOS NIVELES</u>	<u>INCREMENTAN LOS NIVELES</u>	<u>POTENCIAN NEFROTOXICIDAD</u>
Carbamazepina Cotrimoxazol (i.v.) Fenobarbital Fenitoina Isoniazida Metoprolol Rapamicina	Bromocriptina Cimetidina Danazol Diltiazem Eritromicina Fluconazol Itraconazol Ketoconazol Nicardipina Tobramicina Vancomicina Verapamilo	Amfotericina B Gentamicina Melfalan Cotrimoxazol Vancomicina

Tabla 2. Fármacos que interfieren en el metabolismo del CsA. Tomado de *Oppenheimer y cols, 2010.(20)*

La CsA se utiliza exclusivamente en inmunosupresión primaria en asociación con otros inmunosupresores. En pacientes con necrosis tubular aguda es aconsejable disminuir la dosis o incluso retrasar su introducción varios días, ya que podría prolongar el período de disfunción inicial del injerto. Las dosis iniciales varían según el criterio de cada centro, el tipo de trasplante, las características de los pacientes y el protocolo adoptado. En general se administran entre 5 y 8 mg/kg/día por vía oral, repartidos en dos tomas. La primera dosis puede administrarse 2-4 horas antes del trasplante por vía oral, o bien en el período perioperatorio por vía intravenosa cuando la situación clínica del paciente no admite la vía enteral. La dosis intravenosa suele ser una tercera parte de la que correspondería por vía oral, y se recomienda emplear perfusión continua.(20, 21)

Es necesario monitorizar los niveles sanguíneos para lograr una correcta dosis inmunosupresora. Los niveles valle o pre-dosis deben determinarse en sangre total con un anticuerpo monoclonal específico. La frecuencia de monitorización recomendada es de 24-48 horas en la etapa de inducción. Las concentraciones a las 2 horas se correlacionan bien con el área bajo la curva, por lo que la monitorización en este período puede ser útil para establecer la mejor dosis inmunosupresora. En

general, los niveles valle de CsA recomendados varían según el tiempo de evolución desde el trasplante. (20, 21)

La nefrotoxicidad aguda se asocia con niveles de CsA elevados y es frecuente durante las primeras semanas del trasplante. Se origina por la intensa vasoconstricción de la arteriola aferente, que reduce el filtrado glomerular. Se manifiesta por oliguria, insuficiencia renal, hipertensión arterial, hiperuricemia e hiperpotasemia moderada, y revierte al disminuir la dosis. La nefrotoxicidad crónica es más importante y se debe a la exposición continuada de los efectos nefrotóxicos del fármaco. Se manifiesta por afectación progresiva e irreversible de la función renal. A nivel histológico se han descrito diversas lesiones, como arteriopatía, fibrosis intersticial en bandas, atrofia tubular, y en casos graves microangiopatía trombótica, que clínicamente se manifiesta como un síndrome hemolítico urémico. Por esta eventual complicación debe evitarse el tratamiento con CsA en pacientes con antecedentes de síndrome hemolítico urémico/púrpura trombótica trombocitopénica como enfermedad renal de base, por el elevado riesgo de recidiva postrasplante. (20)

Otros efectos adversos frecuentes se relacionan en la Tabla 3. Las neoplasias malignas asociadas más frecuentes son las cutáneas, aunque la enfermedad linfoproliferativa (asociada a la infección por virus de Epstein-Barr) y el sarcoma de Kaposi (asociada a la infección por herpesvirus 8) se observan con mayor frecuencia que en la población general. (21)

EFECTOS ADVERSOS DE LA CICLOSPORINA A	
<u>Nefrotoxicidad</u>	<u>Efectos musculoesqueléticos</u>
• <u>Toxicidad aguda</u>	• <u>Artralgia</u>
• <u>Toxicidad crónica</u>	• <u>Distrofia refleja</u>
• <u>Síndrome hemolítico urémico/microangiopatía trombótica</u>	<u>Intolerancia a la glucosa</u>
<u>Hepatotoxicidad aguda</u>	• <u>Hipercolesteremia</u>
<u>Hipertensión arterial</u>	• <u>Hiperuricemia y gota</u>
<u>Hipertricosis</u>	• <u>Hipomagnesemia</u>
<u>Facies brutalizada</u>	• <u>Hiperpotasemia</u>
<u>Hiperplasia gingival</u>	<u>Tumores malignos</u>
<u>Neurológicos</u>	
• <u>Temblor</u>	
• <u>Cefalea</u>	
• <u>Disestesia</u>	
• <u>Convulsiones</u>	

Tabla 3. Efectos adversos de la CsA. Tomado de *Oppenheimer y cols, 2010*.(20)

TACRÓLIMUS

El **Tcr** o **FK-506** es un macrólido, derivado del hongo *Streptomyces tsukubaensis* que forma un complejo intracitoplasmático con una inmunofilina específica (FKBP) capaz de bloquear la actividad fosfatasa de la calcineurina, e inhibir así la transcripción de diferentes genes (IL-2 y otros). Inhibe la activación y proliferación de las células T y la síntesis de linfocitos T citotóxicos. También frena el crecimiento y diferenciación de células B, al interferir la expresión de receptores de IL-4 y la síntesis de IL-5 (20, 21).

A diferencia de la **CsA**, el **Tcr** no interacciona con el receptor del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) tipo 2, de acción antiproliferativa e

inmunosupresora, lo que le otorgaría una mayor eficacia en la prevención del rechazo crónico del injerto. También impide parcialmente la degradación de los glucocorticoides, al unirse al complejo formado por el receptor hormonal y una FKBP.(20)

El Tcr se absorbe en el tracto digestivo alto, independientemente del flujo biliar. La concentración máxima se alcanza en 1,5-2 horas. Los alimentos interfieren con la absorción, por lo cual debe tomarse con el estómago vacío, 1 hora antes ó 2-3 horas después de las comidas. Existe una buena correlación entre el área bajo la curva y los niveles valle predosis, por lo que la determinación de éstos parece un buen método para monitorizar las concentraciones del fármaco.(20)

Se metaboliza en el hígado, a través del sistema enzimático citocromo P450 IIIA, y se elimina por la bilis. De forma similar a lo que ocurre con la CsA, numerosos fármacos interfieren en su metabolización hepática a través de la inhibición o inducción enzimática del citocromo P450 IIIA. Estos son los mismos que para la CsA, ver Tabla 2.

Existen dos formulaciones: la clásica, que requiere de su administración cada 12 horas (Prograf®), y la más reciente, administrada una vez al día (Advagraf®). La dosis total diaria es la misma, aunque algunos pacientes podrían requerir una dosis inicial mayor de Advagraf® si se plantea obtener los mismos niveles objetivo que con Prograf®.(20-22)

El Tcr se utiliza para prevenir el rechazo agudo del injerto y para el tratamiento del rechazo agudo resistente a los corticosteroides:(20)

- Inmunosupresión primaria: se administra en asociación con esteroides y derivados del ácido micofenólico (MMF) o inhibidores de mTOR (mTOR). La dosis inicial recomendada es de 0,1-0,2 mg/kg. En días sucesivos, la dosis deberá ser ajustada en función de las concentraciones sanguíneas. Se recomienda mantener niveles sanguíneos pre-dosis entre 8 y 12 ng/ml en el período de inducción, y posteriormente entre 4 y 8 ng/ml. Si se utilizan anticuerpos de inducción, pueden mantenerse niveles entre 4 y 8 ng/ml desde el principio.

- Terapia de rescate: el Tcr es eficaz en el tratamiento del rechazo agudo del injerto resistente a corticoides y otros tratamientos. La dosis inicial recomendada es la misma que para la inmunosupresión primaria.

Los efectos adversos con mayor significado clínico son(20):

- Nefrotoxicidad: similar a la que produce la CsA.
- Intolerancia hidrocarbonada, más frecuente que en pacientes tratados con CsA: hiperglucemia (16,2% frente a 6,9%) y diabetes mellitus (11,6% frente a 2,1%).
- Alteraciones neurológicas: temblor, cefalea, mareo, y cuadros neurológicos más graves (convulsiones, encefalopatía, disartria, psicosis, etc.). Mayor susceptibilidad al desarrollo de infecciones y neoplasias.

1.1.5.3 INHIBIDORES DEL MTOR: SIROLIMUS (RAPAMUNE®) Y EVEROLIMUS (CERTICAN®).

Los inhibidores de mTOR son macrólidos que actúan en una etapa de proliferación celular más tardía, inhibiendo las señales específicas para las citocinas. Para actuar precisan formar un complejo con una inmunofilina. En este caso, como el Tcr, se unen a FKBP-12, pero a diferencia de éste, no inhiben la calcineurina. El Eve es un derivado del Sir con una semivida de eliminación más corta y mayor biodisponibilidad oral.(20)

En inmunosupresión primaria, asociados a CsA, tienen un efecto sinérgico, y la incidencia de rechazo agudo varía entre el 10 y el 20%. Aunque compiten con el Tcr por la misma ciclofilina, la asociación Tcr-inhibidor de mTOR es al menos tan eficaz como la asociación Tcr-MMF. Diversos ensayos clínicos están tratando de precisar su valor en inmunosupresión de mantenimiento en diversa pautas.(20, 21)

Su principal ventaja es la ausencia de nefrotoxicidad, aunque se ha descrito una relevante proteinuria, especialmente tras su uso tardío en injertos con función deteriorada. En casos de nefrotoxicidad puede ser útil su asociación con MMF, tras

la suspensión del anticalcineurínico. Una ventaja adicional es la menor tasa de infecciones por citomegalovirus y de procesos neoplásicos. Sus efectos secundarios más importantes son: hipercolesterolemia, aumento de los triglicéridos y trombocitopenia que están en relación con la dosis administrada. En pacientes con función renal ya crónicamente deteriorada y proteinuria es frecuente el empeoramiento de ésta (20).

1.1.5.4 FÁRMACOS QUE INTERFIEREN EN LA DIVISIÓN CELULAR.

AZATIOPRINA

Es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina, perteneciente al grupo de los análogos de las purinas. Inhibe la síntesis celular y la proliferación de los linfocitos T y B una vez activados por la IL-2 porque inhibe el primer escalón de la síntesis de las purinas (Fig. 6). Impide la incorporación de un grupo amino al fosforibosil-pirofosfato, y lo hace de forma no selectiva sobre todas las células en replicación, de lo que se derivan sus principales efectos adversos. Presenta buena biodisponibilidad por vía oral y su aclaramiento se produce por metabolismo hepático y posterior eliminación renal de los metabolitos. El alopurinol inhibe el metabolismo de la azatioprina, lo que exige una disminución de la dosis de este último fármaco en un 25% cuando se administran ambos de forma concomitante. Afectan fundamentalmente a la médula ósea, produciendo mielotoxicidad que se manifiesta principalmente como leucopenia, que es dosis dependiente y por tanto, reversible. La azatioprina se asocia también con el desarrollo de hepatitis y de fenómenos urticariformes. La toxicidad medular limita la utilización de este fármaco. (21)

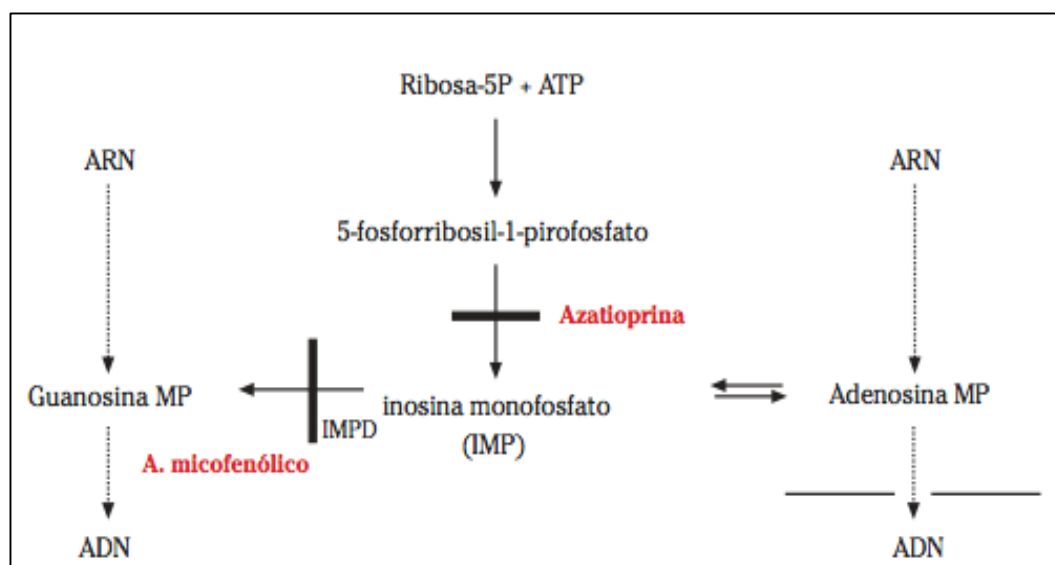


Fig 6 Mecanismo de acción de los fármacos que interfieren en la división celular. Tomado de Sabada y cols, 2006.(21)

En la actualidad sólo un pequeño porcentaje de pacientes reciben azatioprina. Su uso ha sido desplazado por otros fármacos, como el MMF. Además, no es eficaz para el tratamiento del rechazo agudo del injerto. Se metaboliza en el hígado (no se reduce la dosis en caso de insuficiencia renal). (20, 21) La dosis inicial es de 1,5-2 mg/kg cada 24 horas, en una o dos tomas, por vía oral. Puede administrarse también por vía intramuscular. Tras las primeras semanas se recomienda disminuir la dosis a 1-1,5 mg/kg/día.(20)

Entre sus efectos adversos están la mielodepresión (neutropenia y, con menor frecuencia, trombocitopenia) y, a veces, anemia megaloblástica, que no siempre responde al tratamiento con vitamina B12 y ácido fólico. Algunos pacientes presentan toxicidad hepática (colestasis intrahepática) a las pocas semanas de instaurar el tratamiento, que mejora rápidamente tras la reducción o suspensión del fármaco. El tratamiento prolongado aumenta la susceptibilidad a las infecciones y el riesgo de desarrollar neoplasias. El alopurinol (inhibidor de la xantina oxidasa), interfiere en la metabolización de la azatioprina, por lo que puede incrementar sus efectos secundarios.(20)

DERIVADOS DEL ÁCIDO MICOFENÓLICO. MOFETIL MICOFENOLATO (CELLCEPT®) O ÁCIDO MICOFENÓLICO CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO (MYFORTIC®).

El MMF es un etil éster del ácido micofenólico que inhibe selectivamente la síntesis de novo de las purinas, la proliferación de linfocitos T y B, la expresión de moléculas de adhesión y la proliferación de célula musculares lisas de la pared vascular. El MMF con recubrimiento entérico es una sal sódica diseñada para tratar de mejorar su tolerancia gastrointestinal. La eficacia y la seguridad de ambos fármacos son similares. Su indicación principal es la prevención del rechazo agudo del injerto y podrían tener un papel destacado en la prevención del rechazo crónico.(20)

Tras su administración oral se absorben rápida y completamente. El MMF se hidroliza a ácido micofenólico. En plasma se une a proteínas, se metaboliza en el hígado a glucuronato de ácido micofenólico, su único metabolito, que es inactivo y se elimina por orina, preferentemente por excreción tubular.(20)

Suelen emplearse con CsA o Tcr para prevenir el rechazo agudo del injerto. También se han propuesto para el tratamiento del rechazo agudo resistente a corticosteroides o refractario al tratamiento. La dosis habitual de MMF es de 500-1.000 mg/12 h, y la de MMF con recubrimiento entérico de 360-720/12 h. Debe ingerirse con el estómago vacío, 1 hora antes ó 2 horas después de las comidas. No hay que disminuir la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Hay que tener precaución en pacientes con afectación de la función hepática y en los niños.(20)

Los efectos adversos más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea), que mejoran fraccionando la dosis en tres o cuatro tomas diarias, o bien disminuyéndola. Pueden aparecer alteraciones hematológicas (anemia, leucocitopenia o trombocitopenia), que no suelen ser graves. Las infecciones víricas, sobre todo por citomegalovirus, son más frecuentes que cuando se utilizan en su lugar inhibidores de mTOR.(20)

1.1.5.5 NUEVOS INMUNOSUPRESORES.

Existen otros inmunosupresores menos utilizados en la clínica diaria del trasplante renal como: (20, 21)

- Belatacept, es una proteína de fusión de segunda generación (CTLA4)-Ig. Es capaz de bloquear la señal de coestimulación uniéndose a los antígenos CD80 y CD86 de las células presentadoras, promoviendo así anergia y apoptosis de células T. Su eficacia es similar a la de la ciclosporina A, pero con un perfil de toxicidad más favorable.
- JAK-3, se ha desarrollado para evitar el uso de los anticalcineurínicos. Es un inhibidor de Janus cinasa CP-690.550 que se ensaya administrado por vía oral con basiliximab, MMF y esteroides. Los resultados iniciales sugieren que su administración conjunta con MMF comporta una inmunosupresión excesiva, con aumento de las infecciones por virus BK y citomegalovirus.
- Anticuerpos antilinfocitarios. Son productos biológicos dirigidos contra proteínas de superficie de la membrana linfocitaria. Se emplean como pauta de inducción en la prevención del rechazo del injerto o bien en el tratamiento del rechazo agudo grave, incluidos los resistentes a corticosteroides o recidivantes.
- Los anticuerpos policlonales están indicados en tratamiento de inducción en pacientes considerados de alto riesgo inmunológico. Se emplean en combinación con esteroides, MMF y anticalcineurínicos o, con menor frecuencia, inhibidores de la señal de proliferación (Sir o Eve). Es el tratamiento de elección en el rechazo agudo del injerto de grados II y III de Banff o que no responde a los bolos de esteroides.
- Anticuerpos monoclonales como:
 - El OKT3, que fue el primer anticuerpo monoclonal (frente a células CD3) utilizado con éxito. Su perfil de efectos adversos hace que se utilice poco en la actualidad.

- Basiliximab (Simulect®), este anticuerpo quimérico de origen murino está formado por IgG1κ dirigida contra la cadena α del receptor de IL-2. Está indicado como pauta de inducción para la prevención del rechazo del injerto.
- Daclizumab (Zenapax®) de origen murino es similar al anterior. Está retirado del mercado en la actualidad.
- Rituximab (Mabthera®) aprobado para el tratamiento de los linfomas de células B, se ha utilizado en la preparación del trasplante renal en presencia de incompatibilidad ABO y en el tratamiento del rechazo agudo humoral.
- Alemtuzumab (Campath-1H) indicado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. Aunque no está aprobado para su uso en el paciente trasplantado.
- Existen otros anticuerpos monoclonales, como anti-CD3 (BMA 031), T10 B9.1A-31, anti-CD4, OKT4A y MAX.16H5, en fase de desarrollo clínico. Se requieren estudios que confirmen sus beneficios.
- Anticuerpos antimoléculas de adhesión (Odulimomab, AntiLFA®).

1.1.5.6 PROTOCOLO DE INMUNOSUPRESIÓN.

El objetivo primario de la inmunosupresión es evitar el rechazo agudo en las primeras etapas del trasplante y la aparición de la nefropatía crónica del injerto posteriormente, minimizando en lo posible los efectos secundarios. Para establecer el mejor tratamiento inmunosupresor deben tenerse en cuenta los siguientes factores:(21)

- Características de los receptores
- Característica de los donantes
- Evolución clínica inicial
- Evolución a largo plazo
- Coste de tratamiento

El protocolo de inmunosupresión primaria tiene como objetivo asegurar la viabilidad del injerto y prevenir el rechazo agudo. Clásicamente se basan en el empleo de un anticalcineurínico (CsA o Tcr) asociado a un fármaco antiproliferativo (MMF o inhibidor de mTOR) y esteroides. Actualmente no hay consenso sobre la inmunosupresión ideal, pero se recomiendan las siguientes estrategias.(21)

En pacientes con alto riesgo inmunológico, hiperinmunizados y retrasplantados con pérdida del primer injerto por rechazo agudo en el primer año(20, 21) se siguen protocolos especiales. Se aconseja iniciar la terapia con dosis elevadas de metilprednisolona (250-500 mg intraoperatoria) e inducción simultánea con anticuerpos policlonales (Timoglobulina® (1-1.5 mg/kg/día) o ATG-Fresenius® (2-3 mg/kg, durante 7-10 días). En casos de menor riesgo, puede aconsejarse realizar esta inducción con el anticuerpo monoclonal basiliximab (Simulect®, 20 mg los días 0 y 4 postrasplante).

El primer episodio de **rechazo agudo** se trata con dosis altas de corticosteroides, en forma de pulsos (250-1000 mg/día, 3-7 días). Se recomienda no sobrepasar una dosis total de 3 g. Los corticosteroides utilizados habitualmente son la prednisolona y la metilprednisolona. Posteriormente se continúa con la dosis de prednisona previa al episodio, o bien se administran 1-1,5 mg/kg y se disminuye de forma progresiva el tratamiento.

Cuando aparece un **rechazo agudo recurrente o resistente al tratamiento** con corticosteroides, deben administrarse anticuerpos policlonales. En pacientes tratados con CsA puede utilizarse como rescate la conversión a Tcr más la administración de anticuerpos policlonales. Los pacientes diagnosticados de rechazo agudo humoral, con presencia de anticuerpos específicos de donante y depósitos lineales en capilares peritubulares de C4d, pueden beneficiarse del tratamiento con rituximab, además de recibir anticuerpos policlonales y plasmaféresis. Existe un alto riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas graves en pacientes que han recibido ciclos sucesivos de tratamiento de rechazo, por lo que el rechazo refractario deberá tratarse únicamente si la situación clínica del paciente lo permite.

Respecto a la inmunosupresión de mantenimiento, no hay consenso sobre la mejor pauta terapéutica a seguir, y la conducta más adecuada se basa en la individualización del tratamiento. La inmunosupresión de mantenimiento ideal será aquella que evite el desarrollo de fibrosis del injerto y rechazo crónico sin comprometer la vida del paciente.

1.2. AGRANDAMIENTO GINGIVAL.

1.2.1 CONCEPTO.

El AG, según la clasificación de las enfermedades periodontales de Armitage, se puede clasificar dentro del grupo de enfermedades gingivales inducidas por placa y modificadas por fármacos.(23)

Para poder definir correctamente el AG hay que tener en cuenta los procesos básicos que podrían relacionarse con él, como la hipertrofia y la hiperplasia gingival. Aunque estos conceptos mencionan el aumento de tamaño en relación con el incremento del volumen celular o del número de células, respectivamente, la evidencia demuestra que estos fenómenos no siempre aparecen como sustrato de dichas alteraciones, y su utilización es pues incorrecta. Dicho esto, el AG es un aumento del volumen gingival, bien en altura, grosor o en ambos, a expensas del crecimiento de la porción de encía libre (aumento de altura y/o grosor) o de la encía insertada (aumento de grosor), en relación con un diente que ha erupcionado correctamente.(24)

El AG de la encía libre en altura debe entenderse cuando el margen gingival sobrepasa el límite amelocementario en más de 1 mm hacia coronal en un diente correctamente erupcionado. Si la encía sobrepasa la línea imaginaria que une las caras vestibulares/palatinas de dos dientes adyacentes bien alineados existe aumento del grosor de la papila, y también aparece agrandamiento cuando el margen gingival localizado sobre las superficies dentarias vestibulares/linguales no termina en filo de cuchillo, sino que es romo y abollonado. La consideración del AG

referido a la encía insertada es compleja y está en manos de la apreciación subjetiva del clínico, en función de la constitución del individuo, de las estructuras óseas subyacentes y de la presencia o no de un periodonto grueso, etc. (24)

1.2.2 TIPOS DE AGRANDAMIENTO GINGIVAL.

Si bien la presencia de cierto grado de AG es un hecho común en la mayoría de las enfermedades periodontales y en otras de índole sistémico, la utilización coloquial de este término se relega fundamentalmente a aquellas entidades donde el aumento de volumen constituye la esencia de la enfermedad; es decir, aparece como manifestación específica y a veces única del proceso. En otras ocasiones, sin embargo, el AG es un rasgo clínico secundario derivado de fenómenos inflamatorios, que acompañan a otra enfermedad de base. Esta diferencia tiene una importante implicación clínica, ya que en estas últimas la eliminación de los factores locales productores de inflamación minimiza o elimina al AG, mientras que en las primeras no (Tabla 4). (23, 24)

Por tanto, existen diferentes tipos de AG (Tabla 4) según su etiología: AG inflamatorios, AG medicamentosos, AG de causa genética, AG reactivos y AG de tipo tumoral. En la Tabla 4 podemos observar estos tipos y las causas más frecuentes de cada uno de ellos (24).

<u>Agrandamientos gingivales inflamatorios:</u>
<u>Gingivitis</u> <u>Absceso gingival/periodontal</u>
<u>Agrandamientos gingivales medicamentosos:</u>
<u>Fenitoína</u> <u>Ciclosporina A</u> <u>Bloqueantes de los Canales de Calcio</u> <u>Tacrólimus</u>
<u>Agrandamientos gingivales de base genética:</u>
<u>Fibromatosis gingival hereditaria</u> <u>Mucopolisacaridosis</u> <u>Síndrome Sturge-Weber</u> <u>Otros</u>
<u>Agrandamientos gingivales reactivos:</u>
<u>Déficit de vitamina C</u> <u>Embarazo</u> <u>Enfermedad de Crohn</u> <u>Granuloma de células gigantes</u> <u>Granuloma piógeno</u>
<u>Agrandamientos gingivales tumorales:</u>
<u>Tumores benignos</u> <u>Leucemias</u> <u>Linfomas</u> <u>Tumores malignos</u> <u>Otras neoplasias</u>

Tabla 4. Clasificación etiológica del AG (24) tomado de Manual SEPA de Periodoncia y Terapéutica de Implantes.

La clasificación del AG tiene en cuenta diferentes criterios, unos de índole semiológico, donde priman los aspectos descriptivo-topográficos de la lesión, y otros más esencialistas, en relación con la etiología de esta alteración. Los primeros tienen cierta utilidad clínica en términos puramente descriptivos, ya que no existe una relación estrecha con la causa que los produce, e incluyen las formas generalizadas/circunscritas, según afecten a toda la encía o sólo a la

correspondiente a uno o dos dientes, el tipo difuso, que implica a la encía libre y adherida, y el AG localizado, bien sea papilar o marginal.

El AG se puede clasificar en no tumoral o inflamatorio, y tumoral. El AG que acompaña a los procesos inflamatorios que afectan a la encía es consecuencia del edema tisular típico de la inflamación. Hay procesos agudos, como el absceso gingival y periodontal, donde aparece un AG circunscrito, de instauración rápida, debido a la presencia de una colección purulenta localizada. (24)

También existe un AG hereditario presente en diferentes enfermedades de carácter genético-hereditario como pueden ser la fibromatosis gingival, el síndrome de Cowden o la esclerosis tuberosa entre otras. Las formas aisladas, con manifestaciones exclusivamente gingivales, son generalmente idiopáticas o existe una base hereditaria. (24)

1.2.3 CARACTERÍSTICAS DEL AG MEDICAMENTOSO.

El AG es un cuadro clínico que se caracteriza por un aumento del tamaño de la encía, fundamentalmente en su porción libre. Forma parte de la expresión clínica de diversas alteraciones de carácter local o sistémico entre las que cabe destacar aquellas producidas como consecuencia de la administración de algunos fármacos (25-27). El AG asociado a tratamiento farmacológico puede ser dividido en tres categorías: el causado por la CsA y Tcr, el producido por antihipertensivos BCC y el causado por anticonvulsivantes como la fenitoína (25-43). El AG inducido por estos medicamentos es clínicamente indistinguible variando de firme y fibroso a edematoso y hemorrágico. (2, 28, 44, 45)

Autores como Lang y cols. comentan que el AG medicamentoso tiene una serie de características clínicas comunes como pueden observarse a continuación: (46)

- Variación en el patrón del paciente (inter e intraindividuo).
- Predilección por la encía en el sector anterior.
- Alta prevalencia en niños.

- Inicio a los 3 meses.
- Cambio en el contorno gingival conduciendo a una modificación en el tamaño.
- En los casos de AG asociado además al acúmulo de placa puede existir un cambio del color gingival.
- Aumento del exudado gingival.
- Sangrado al contacto si existe acúmulo de placa asociada.
- Se encuentra en encía con o sin pérdida de hueso pero no se asocia con pérdida de inserción.
- Respuesta inflamatoria pronunciada de la encía relacionada con la placa bacteriana presente.
- La reducción en la placa bacteriana puede limitar la gravedad de la lesión.
- El paciente debe estar medicado con fármacos asociados como la fenitoína, CsA o ciertos BCC.

1.2.4 FÁRMACOS ASOCIADOS A AGRANDAMIENTO GINGIVAL.

Desde el año 1938 se han descrito casos de AG producido por fármacos como la fenitoína, los BCC como el nifedipino y el amlodipino, y los inmunosupresores como la CsA y el Tcr (que describiremos más adelante). Todos ellos producen un cuadro clínico similar en apariencia y con un substrato histológico idéntico, aunque el mecanismo de producción continúa siendo desconocido en muchos casos. (24)

1.2.4.1 AGRANDAMIENTO GINGIVAL PRODUCIDO POR FENITOINA.

La fenitoína es uno de los medicamentos más comúnmente recetados para tratar la epilepsia, y también se puede utilizar en casos de neuralgias y arritmias cardíacas. Se estima que alrededor del 30 al 50% de los pacientes que toman fenitoína desarrollarán alteraciones gingivales significativas.

Otros anticonvulsivos también se han asociado a AG. Sin embargo, los casos de cambios gingivales tras el uso crónico de ácido valproico, carbamazepina, fenobarbital y vigabatrina en pacientes adultos se han publicado de forma aislada en la literatura médica (36, 47).

Autores como Correa y cols. (36) comentan que el AG puede ocurrir en los 3 primeros meses de su uso. Su prevalencia es mayor entre niños y adolescentes, pero no hay diferencia con respecto al género o raza. La patogenia muestra evidencia de disminución de la producción de colágeno después de la administración de fenitoína in vitro. Asimismo, hay autores que mostraron una reducción en la expresión de mRNA de colágeno

Estos resultados sugieren que hay un desequilibrio que conduce al AG, y que podría estar relacionado con la disminución de la degradación del colágeno, no a un aumento en su síntesis (Figura 7). La incidencia y severidad de éste AG es mayor en la superficie bucal de los dientes anteriores superiores e inferiores. Desde el punto de vista clínico, dicho AG comienza en las papilas. El aspecto del tejido puede ir desde un aspecto normal hasta un alcanzar un estado hiperémico.

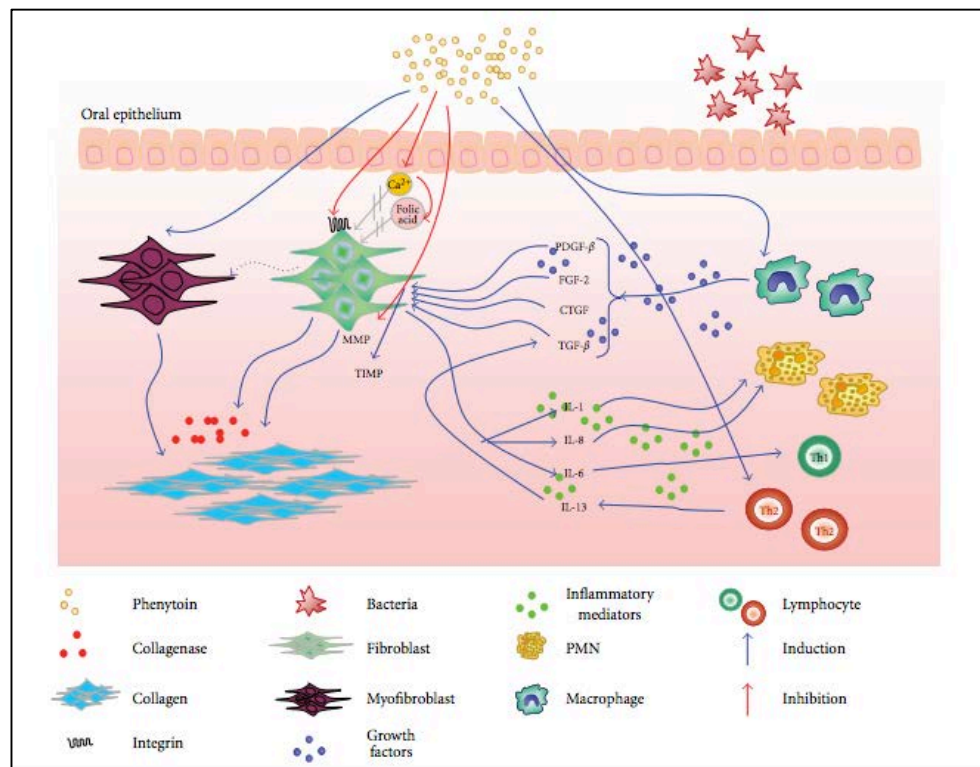


Fig. 7. Patogenia del AG producido por fenitoína (36)

El crecimiento es lento, pero en los casos más graves puede cubrir toda la corona clínica del diente. Hay pocos casos de AG por fenitoína mencionados en la literatura en pacientes edéntulos y dientes deciduos. Asimismo, hay algunos estudios de AG en pacientes con implantes dentales. (36)

1.2.4.2 AGRANDAMIENTO GINGIVAL PRODUCIDO POR CICLOSPORINA A.

En 1970, se aisló la ciclosporina A como un metabolito de la especie *Tylopocladium inflatum* Gams, procedente de un hongo que tenía poca capacidad antifúngica, pero con una potente actividad inmunosupresora. El descubrimiento de la CsA se le atribuye a Jean Borel, y su primer uso terapéutico lo realizó Calne en 1978, en pacientes trasplantados de riñón. (40, 48)

La CsA es un compuesto cíclico hidrófobo endecapéptido con una potente actividad inmunosupresora. Se utiliza para el tratamiento de varias enfermedades como artritis reumatoide, psoriasis, síndrome nefrótico e inflamación intestinal, al igual que prevenir el rechazo de órganos trasplantados. Estudiando el mecanismo biológico de la CsA se ha demostrado que este fármaco, complejo de ciclofilina, se une e inhibe la calcineurina. Esta inactivación impide la desfosforilación del factor nuclear de las células T (NF-AT), la importación nuclear de NF-AT, y la formación de un complejo NF-AT transcripcionalmente activo. La inhibición de la interleucina-2 (IL-2) está considerado como el principal mecanismo de actividad inmunosupresora de la CsA. (49, 50)

El uso de la CsA como inmunosupresor ha prolongado exitosamente la esperanza de vida de los pacientes que reciben trasplantes renales. La farmacodinámica exacta de la CsA en la supresión de la respuesta inmunológica a antígenos extraños durante el trasplante no se entiende completamente, pero se piensa que la supresión de la producción de interleukina-2 (IL -2) y, por tanto, la inmunidad mediada por células puede desempeñar un papel importante; actúa inhibiendo la formación de

interleukinas por los linfocitos T4 e impide la maduración/proliferación de los linfocitos T8.(24)

Los efectos adversos más significativos de la ciclosporina, como ya vimos, son la hipertensión, la nefrotoxicidad y la hepatotoxicidad. La monitorización regular incluye medir la presión arterial (PA), pruebas hepáticas y renales. Para reducir el riesgo de nefrotoxicidad en pacientes con enfermedades inmunomediadas como la psoriasis, se prefiere el uso intermitente. Es importante destacar que los efectos adversos anteriores son dependientes de la dosis. El AGFI es un efecto común y principalmente cosmético entre los pacientes que reciben ciclosporina. La incidencia reportada de AGFI es de un 70% en niños inmunosuprimidos y de un 34-47% en adultos AGFI, posiblemente a partir de la inactivación de las metaloproteinasas de la matriz. El crecimiento excesivo de la encía puede atribuirse también a la coadministración de los BCC, a menudo utilizados para el tratamiento de la hipertensión inducida por CsA. Este AG también está asociado con la presencia de placa y tejido periodontal en la inflamación. La eliminación de estos factores puede mejorar las lesiones. Un efecto adverso significativo de la CsA es un aumento del riesgo de malignidad y de infecciones, principalmente en relación con trasplantados que reciben una combinación de agentes potencialmente inmunosupresores. Además, la CsA aumenta el riesgo de tumores de novo, como el cáncer de piel, especialmente en pacientes con psoriasis y trasplantados.(39, 44, 51)

Se han observado interacciones significativas en los pacientes que reciben inhibidores de la calcineurina con la administración concomitante de azoles, macrólidos, rifampicina, antagonistas de los canales de calcio, zumo de pomelo, hierba de San Juan e inhibidores de la proteasa.

Se recomienda a los pacientes que inicien el tratamiento con ciclosporina que realicen pruebas basales con recuento sanguíneo completo, urea y electrolitos, pruebas de función hepática (LFT), creatinina (dos veces a intervalos de 2 semanas para obtener el valor medio), aclaramiento de creatinina o equivalente y lípidos en ayunas. Además, su TA debe ser <140/90 en dos ocasiones a intervalos de 2 semanas. Las pruebas de control periódicas recomendadas son urea y electrolitos incluyendo potasio y creatinina cada 2 semanas hasta lograr una dosis estable y un

resultado clínico de 3 meses, y luego mensualmente. El recuento sanguíneo completo y función hepática se deben valorar mensualmente hasta alcanzar la dosis estable y el resultado clínico durante 3 meses, y después cada 3 meses. (39, 44, 51-53)

El AG ocurre en un 34-47%, como hemos mencionado anteriormente, de los pacientes que toman CsA. La teoría es que el principal metabolito, la hidroxíciclosporina, en combinación con el compuesto inicial, estimula la proliferación de fibroblastos (28).

El AG suele darse en la encía del sector anterior, y se suele producir en los tres primeros meses de iniciar el tratamiento. Este AG no está asociado a la pérdida o movilidad dentaria, a menos que haya indicios de enfermedad periodontal concurrente. Clínicamente, las lesiones tienen una superficie granular que puede unirse hasta formar lóbulos. Incluso puede llegar a tapar parte o casi toda la corona clínica de los dientes y si es muy pronunciado, causar movilidad dentaria. (28, 37)

1.2.4.3 AGRANDAMIENTO GINGIVAL PRODUCIDO POR TACROLIMUS.

El tacrólimus es un macrólido, pero no tiene efectos antimicrobianos significativos. El mecanismo inmunosupresor del Tcr es similar al de la CsA. Sin embargo, en lugar de inmunofilina vinculante como la CsA, en su caso el Tcr se une a la FK vinculante de proteínas en el citoplasma. El Tcr tiene como propiedades interferir con la liberación de histamina y serotonina dependiente de receptores IgE de basófilos y células madre, y también inhibir la producción de IL-6. Éste es 100 veces más potente como inmunosupresor que la CsA, pero la biodisponibilidad oral es mucho menor y, por tanto, la dosis terapéutica de Tcr necesaria es cuatro veces mayor que la CsA.

El Tcr ($C_{44}H_{69}NO_{12}$) se produce a partir de *Streptomyces tsukubaensis*. Se administra por vía oral y se absorbe pobremente, teniendo una biodisponibilidad final estimada del 17%. El consumo concomitante de alimentos disminuye aún más la absorción del fármaco. El Tcr es lipófilo y es eliminado del cuerpo, después de ser

ampliamente metabolizado, principalmente por el citocromo hepático P450, y las excreciones se ven afectadas por el deterioro hepático. Casi todos los metabolitos de Tcr se excretan en las heces.(44, 51, 54-60)

El Tcr se usa en combinación con glucocorticoides u otros inmunosupresores. Para el tratamiento de las dermatosis inmunitarias, las dosis oscilan entre 0,1-0,2 mg kg⁻¹ por día. El Tcr se utiliza a menudo como una segunda línea de tratamiento para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped en las neoplasias hematológicas malignas tratadas por trasplante de células madre hematopoyéticas. En un número limitado de pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria severa, el Tcr ha producido una mejoría de la enfermedad, y ha mostrado beneficios en la enfermedad de Behçet con manifestaciones intestinales. Una contraindicación del uso de este fármaco es en mujeres embarazadas. (38, 41, 43, 44, 54-63)

El Tcr tiene un perfil de seguridad similar al de la CsA. Además, también existe un riesgo bien documentado (casi diez veces en comparación con el riesgo medio normal) de desarrollar diabetes de nueva aparición en pacientes trasplantados tratados con Tcr. Esto es posiblemente el resultado del desarrollo de la resistencia a la insulina y la coadministración de glucocorticoides. El tratamiento de la diabetes asociada a Tcr no es fácil y puede incluir fármacos antidiabéticos orales e insulina, dependiendo de la respuesta del paciente, pero no hay una guía específica. El Tcr causa cambios en el flujo simpático, lo que posiblemente da lugar a una neurotoxicidad. Hay estudios que comentan rasgos de neurotoxicidad incluyendo temblor, dolor de cabeza y otros cambios de la función motora y sensorial, estado mental e incluso delirio y coma en altos porcentajes de pacientes trasplantados tratados con Tcr (especialmente trasplantes de hígado con un 55%).(2, 28, 38, 41, 44, 51, 64)

Según ciertos autores (Ellis et al, 2004, Kim et al, 2004, de Oliveira, 2006, Cezario et al, 2008, Greenberg et al, 2008, Lima et al, 2008, Cota et al, 2010, Chu et al, 2012, Costa et al, 2013)(35, 38, 50, 56, 64-68), el Tcr produce AG, y existen otros como Starlz et al, 1990, James y cols, 2001, Wondimu et al, 2001, McKaig et al, 2002, Radwan-Oczko et al, 2004, Spolidorio et al, 2006 (2, 49, 55, 69-72) que comentan que

el Tcr rara vez produce AG. En el estudio de *Saalman et al, 2010* (73), se publicaron 8 casos de pacientes con trasplantes de órgano sólido tratados con Tcr y que presentaban granulomatosis orofacial. Es importante mencionar que también se han reportado casos de transformación maligna en pacientes con liquen plano oral tratados tópicamente con tacrólimus.(37, 44, 45)

La monitorización del Tcr es similar a la de la CsA, incluyendo pruebas basales con recuento sanguíneo completo y función hepática, urea y electrolitos, glucosa en sangre, peso, tensión arterial, colesterol y triglicéridos; y durante el tratamiento, las pruebas recomendadas son las siguientes: recuento sanguíneo completo y función hepática, urea y electrolitos, creatinina, niveles de fármaco, glucemia y peso (la frecuencia depende de la evaluación clínica)(74, 75).

Estudios como el del grupo de *Nassar et al, 2008*, evaluaron los efectos de hasta 240 días de tratamiento con Tcr en los tejidos gingivales de las ratas. El uso del modelo de rata ha permitido el control estricto de algunas variables importantes, tales como predisposición genética, edad, dosis y vías de administración de Tcr. De hecho, la respuesta en ratas es más uniforme que en seres humanos. Por lo tanto, este grupo de investigación llega a la conclusión que el AG producido por Tcr presenta una fuerte asociación a la duración de tratamiento.(76)

Hay autores (*Nassar et al, 2008, Pamuk et al, 2013, Pamuk et al, 2015*) que sugieren que el tacrólimus *in vitro* no refleja el gen del colágeno tipo I ni la expresión de la proteína, el factor de crecimiento transformante (TGF- β 1) y el inhibidor tisular de los niveles de ARNm de las metaloproteinasas de matriz (MMPs) (TIMP-1), aunque aumenta significativamente la MMP. La participación de TGF- β 1, TIMP-1 y MMP puede ser importante para el mecanismo de AGFI. La SPARC, una glicoproteína ácida y rica en cisteína que media en las interacciones célula-matriz, no es posible detectar niveles en fibroblastos tratados con FK-506, lo que sugiere que puede estar asociado a un papel de estabilización de la matriz extracelular y, en consecuencia, el no inducir crecimiento gingival excesivo. Los autores especulan que el AG podría ser el resultado de una sensibilización gradual de los fibroblastos gingivales, así como del epitelio gingival. El tratamiento con Tcr a largo plazo puede tener una acción directa o indirecta sobre los fibroblastos o en determinadas poblaciones de

fibroblastos gingivales, así como sobre el metabolismo del colágeno a través de citoquinas, factores de crecimiento y la consiguiente actividad de las MMP.(76-78) En estudios como el de *Pamuk et al, 2015* (77) muestran resultados histomorfométricos donde el espesor epitelial, la anchura y altura del tejido conectivo eran significativamente más altos en los grupos que se les administró ciclosporina A y Tcr en comparación con grupos con fármacos inmunosupresores combinados. Autores como *Hernández et al, 2000* (79) y *James et al, 2000* (80), los resultados muestran que la administración de Tcr durante períodos breves de tratamiento (60 y 120 días) no induce a un AG. De hecho.

En la Tabla 5 podemos observar todos los trabajos acerca del AG producido por Tcr. Cuando queremos comparar como actúa el Tcr y tratamos de analizar la prevalencia y severidad de AG que se produce en los pacientes, es importante hacer una distinción entre los pacientes que toman Tcr y BCC y los que sólo toman Tcr. Hay autores que separan los que toman Tcr solamente, como *Helenius-Hietala et al, 2014* y presentan una prevalencia de AG de 5.4% o *Cota et al, 2010* un 28.9% (2, 35, 50, 64, 65, 67-69, 81, 82), de los que toman Tcr+BCC como hacen *Helenius-Hietala et al, 2014*, con una prevalencia de AG de 8.3% o *Spolidorio et al, 2006* un 100% (2, 49, 68, 69, 81, 82). La prevalencia y severidad en los que toman ambos medicamentos es mayor que en los que toman sólo Tcr (35, 38, 50, 55, 56, 64-66, 68, 81).

Como bien se puede observar en la Tabla 5, hay autores también que muestran comparaciones entre el AG en pacientes medicados con CsA y Tcr, y el AG en pacientes medicados con CsA suele ser significativamente mayor, que el producido por Tcr como se observa en los estudios de *Helenius-Hietala et al, 2014* (29.3% CsA vs. 5.4% Tcr), *Costa et al, 2013* (34.8% CsA vs. 12.9% Tcr), *Paixao et al, 2011* (20% CsA vs. 8.3% Tcr), *Cota et al, 2010* (60% CsA vs. 28.9% Tcr), *Shiboski et al, 2009* (51% CsA vs. 15% Tcr), *Greenberg et al, 2008* (53% CsA vs. 18% Tcr), *Lima et al, 2008* (61% CsA vs. 26.5 % Tcr), *Sekiguchi et al, 2007* (20% CsA vs. 10% Tcr), de *Oliveira et al, 2006* (29.03% CsA vs. 16.9% Tcr), *Spolidorio et al, 2006* (58.3% CsA vs. 0% Tcr), *Ellis et al, 2004* (30% CsA, vs 15% Tcr), *Kim et al, 2004* (26.8% CsA vs. 2.4% Tcr), *Radwan-Oczko et al, 2004* (46.7% CsA vs. 0% Tcr), *McKaig et al, 2002*

[\(63% CsA vs. 0% Tcr\),y Wondimu et al, 2001 \(45.2% CsA vs. 25.1% Tcr\)](#) (2, 35, 49, 56, 58, 60, 64-70, 81, 82).

<u>Autor, año publicación, país</u>	<u>Población de estudio (Tcr/GC)</u>	<u>Edad media (rango)</u>	<u>Prevalencia/Incidencia</u>	<u>Tipo Trasplante</u>	<u>Factores Riesgo</u>	<u>Índice AG</u>	<u>Severidad</u>	<u>Similitudes entre grupos</u>
<u>Helenius-Hietala et al.</u> <u>2014,</u> <u>Finlandia(81)</u>	<u>CLT=64</u> <u>ALT=20</u> <u>CG¹=192</u> <u>CG²=60</u>	<u>CLT=56.6 (24.6-70.9)</u> <u>CG¹=56.5 (30.0-71.0)</u> <u>ALT=54.7 (31.0-70.3)</u> <u>CG²=55.0 (31.0-76.0)</u>	<u>CsA: (29.3%)/Tcr (5.4%)/p=0.007</u> <u>CsA+BCC: (46.7%)/Tcr+BCC (8.3%)/p=0.04</u>	<u>Hígado</u>	<u>-CsA <u>previa</u></u> <u>-BCC</u>	<u>-Examen visual</u>	<u>-No específica</u>	<u>-Edad</u> <u>-Sexo</u> <u>-Zona de residencia</u>
<u>Costa et al.</u> <u>2013,</u> <u>Brasil(35)</u>	<u>CsA=23</u> <u>Tcr=31</u> <u>Sir=35</u>	<u>CsA: Basal (37.13±8.86 años); E Final (40.35±8.63 años)</u> <u>Tcr: Basal (39.84±10.09 años); E Final (43.77±10.13 años)</u> <u>Sir: Basal (42.11±11.82 años); E Final (45.74±11.83 años)</u>	<u>CsA: Basal (56.5%)/E Final (34.8%)/p=0.063</u> <u>Tcr: Basal (19.4%)/E Final (12.9%)/p=0.5</u> <u>Sir: Basal (17.1%)/E Final (0%)/p= N/A</u>	<u>Renal</u>	<u>-BCC</u> <u>-índice gingival</u> <u>-Índice de sangrado papilar</u>	<u>-Examen visual</u> <u>-20 papilas examinadas - Puntuación≥30% AG</u>	<u>CsA: Basal (7.70±10.29)/E Final (0.78±1.38)/p=0.003</u> <u>Tcr: Basal (3.58±10.14)/E Final (3.52±17.94)/p=0.344</u> <u>Sir: Basal (1.29±3.04)/E Final (0)/p=0.027</u>	<u>-No específica</u>
<u>Paixao et al.</u> <u>2011,</u> <u>Brasil(58)</u>	<u>CsA=25</u> <u>Tcr=24</u>	<u>CsA=39.5±10.9 años</u> <u>Tcr=38.8±12.3 años</u>	<u>CsA= 8% en 30días/16% en 90días/20% en 180días</u> <u>Tcr=0% en 30días/8.3% en 90días/8.3% en 180días</u>	<u>Renal</u>	<u>No especificado</u>	<u>-Índice agrandamiento gingival adaptado (Seymour 1993, 2001)</u> <u>-Puntuación 1-5</u> <u>-20 papilas examinadas</u> <u>-Puntuación≥30%</u>	<u>CsA=7.6±13.4 en 30días/16.5±17.9 en 90días/17.4±18.9 en 180días/(p<0.001)</u> <u>Tcr=0 en 30días/4.8±9.75 en 90días/5.4±9.7 en 180días/(p=0.002)</u>	<u>-No específica</u>

Cota et al. 2010, Brasil(64)	n=135 (CsA=45 Tcr=45 Sir=45)	42.89±10.75 años (toda la muestra)	-CsA=60% -Tcr=28.9% -Sir=15.6%	Renal	-BCC -Conversión CsA -Índice sangrado papilar	-Examen visual -Puntuación 1-5; 20 papilas examinadas - Puntuación≥30% AG	-CsA=13.3% -Tcr=8.9% -Sir=0%	-Tamaño muestra
Shiboski et al. 2009, Estados Unidos(82)	-G1 CsA=35 (15hígado/20 riñón) -G2 Tcr=85 (36hígado/49 riñón) -G3 GC=13 (3hígado/10riñón)	-H=8 años -R=13 años	G1=51%/p<0.001;tomando BCC=60%/p=0.21 G2=15%/p<0.001;tomando BCC=23%/p=0.21 G3=23%/p<0.001;tomando BCC=50%/p=0.21	Hígado y Renal	-BCC	-Índice de Aas -Puntuación 0-5 -Examen visual	-Grado3/4 AG CsA=52%/p=0.04 Tcr=8%/p=0.76 BCC (no Tcr/no CsA)=20%/p=0.18	-Ninguno
Cezario et al. 2008, Brasil(38)	Tcr1= 116 Tcr2=9	Tcr1=48.3±13.8 años Tcr2=43.9±17.1 años	Tcr1+2= 7.25%	Renal	-Índice sangrado papilar -Índice placa	-Examen visual -Puntuación 0-5 -20 papilas examinadas -Puntuación≥30% AG	Tcr1= 92,8% AG Tcr2=7,2% AG	-No especifica
Greenberg et al. 2008, Estados Unidos(68)	-Grupo A=51 (CsA) -Grupo B=55 (Tcr) -Grupo C=9 (GC)	47años(toda muestra)	-CsA=53%/p=0.0002 -Tcr=18%/p=0.0002 -GC=22%/p=0.0002 CsA+BCC=76%/p=0.006- Tcr+BCC=27%/p=0.006 GC+BCC=100%/p=0.006	Renal	-BCC -índice de placa -CsA previa	-Índice de Aas -Puntuación 0-5 -Examen visual	-AG grado 4=16%(CsA)/p=0.0009 -AG grado 4=29%(CsA+BCC	-No espezifca

Lima et al. 2008, Brasil(67)	-CsA = 49 -Tcr = 34	-Sin AG= 31.9±15.6 -Con AG=29.9±13.2	-CsA=61%/p=0.003 -Tcr=26.5%/p=0.003	Renal	-BCC	-índice de agrandamiento gingival -Examen visual -Puntuación 0-3	-Informa severidad baja pero no proporciona datos	-Ninguna
Realí et al. 2008, Suiza(83)	n=76 (G0=40, G1=28, G2=4, G3=4)	49.5 años	G0=47%	Renal	-Higiene oral -BCC -Índice placa	-Examen visual -Puntuación 0-3 -Vescovi et al 1997	G0 (CsA=80%, Tcr=20%) G1 (CsA=92.8%, Tcr=7,1%) G2 (CsA=75%, Tcr=25%) G3 (CsA=100%, Tcr=0%)	-Raza
Sekiguchi et al. 2007, Brasil(60)	CsA=20 Tcr=20	CsA=39.3±11.7 años Tcr=39.4±12.9 años	CsA: Basal=0%/30días=10%/90días=20% Tcr: Basal=0%/30días=0%/90días=10%	Renal	-No especifica	-Examen visual -Puntuación 0-5;20 papilas evaluadas -Puntuación≥30% AG	CsA: Basal (0.0±0.0)/30días(8.9±14.9)/90días(17.9±18.8)/p<0.001 Tcr: Basal (0.0±0.0)/30días (0.0±0.0)/90días (6.4±11.9)/p=0.007	-Edad
de Oliveira et al. 2006, Brasil(65)	CsA=194 CsA+BCC=257 Tcr=77 Tcr+BCC=57	-CsA=47.6±8.4 años -Tcr=42.3±8.9 años	CsA=29.03% Tcr=16.9%	Renal	-BCC	-Examen visual Puntuación 0-5 -20 papilas evaluadas -Puntuación ≥30% AG	CsA=34.5% CsA+BCC=44.7% Tcr=10.4% Tcr+BCC=28%	-Ninguna
Spolidorio et al.	CsA=24 Tcr=61	CsA=57.6±3.2 años Tcr=31.8±4.1 años	Tcr=0% Tcr+BCC=100%	Renal	-BCC	-Examen visual (medición profundidad surco)	-No especifica	-No especificado

2006, Brasil(49)	CsA+BCC=64 Tcr+BCC=6	CsA+BCC=44.4±2.8 años Tcr+BCC=35.1±10.7 años	CsA=58.3% CsA+BCC=84.3% (p<0.05)			gingival)		
Ellis et al. 2004, Reino Unido(66)	CsA=197 Tcr=40	CsA=47.7±13.6 años Tcr=41.3±13.6 años	CsA=30% Tcr=15%	No específica	-BCC -índice sangrado papilar	-Examen visual -Modelos escayola -Seymour et al 1985 --Puntuación≥30%	Tcr =8.18% Tcr+BCC=21.3%	-Ninguna
Kim et al. 2004, Corea(56)	Tcr= 41 CsA= 56	No específica	CsA=26.8% AG Tcr= 2.4% AG	Renal	-BCC	-Ninguno	-No específica	-Ninguna
Radwan-Oczko et al. 2004, Bélgica(70)	G1:CsA con AG =58 G2:CsA sin AG =66 G3:Tcr=38	-CsA con AG= 41±10.9 años -CsA sin AG=41±12.9años -Tcr=38±11.3 años	-CsA=46.7% -Tcr= 0%	Renal	-BCC	-Examen visual -Puntuación 0-3	-Grupo 1: 29% -Grupo 3: 0%	-No específica
McKaig et al. 2002, Reino Unido(69)	CsA =41 CsA+Nif=11 Tcr= 20 Tcr+Nif=7	CsA=18 meses CsA+Nif=21 meses Tcr=36 meses Tcr+Nif=54 meses	CsA=63% AG CsA+Nif=8% AG Tcr=0% AG Tcr+Nif=28,5%	Hígado	-BCC	-Examen visual -Puntuación 0-4 -Lowry et al	-No específica en los datos	-Ninguna
James et al. 2001, Reino Unido(55)	Grupo renal=25 (Tcr=20, Tcr+Pred=4, Tcr+Pred+M MF=1) GC=26	Grupo renal=44.84±13.89 años CG=40.35±16.40 años	Grupo renal=10% AG con Tcr y BCC	Renal	-BCC -Conversión CsA	-Modelos escayola -Puntuación 0-5 -60 papilas evaluadas - Puntuación ≥2 AG	-No específica en los datos	-Ninguna

						-Índice de James et al 2000		
Wondimu et al. 2001, Suecia (72)	CsA=17 Tcr=13	CsA=9.8±4.9 años Tcr=10.3±5.6 años	CsA=35% AG Tcr=0% AG	Hígado	-BCC -Higiene oral	-Examen visual -Profundidad surco	-No especifica	-Ninguna
Chu et al. 2000, Hong Kong (50)	CsA=47 Tcr=10	-CsA=43.1 años -Tcr=40.1 años	CsA=45.2%/p<0.05 Tcr=25.1%/ p<0.05	Renal	-No especifica	-Examen visual y modelos escavola -Puntuación 0-5; 20 papilas evaluadas -Puntuación ≥30% AG	CsA=59.6%/p<0.05 Tcr=20%/ p<0.05	-Ninguna
Sheehy et al. 2000, Reino Unido (84)	H=27 GC=27	H=7años 10meses ± 3años 5 meses	-AG no evaluación en basal H=41% (CsA/CsA+BCC)	Hígado	-Índice placa	-Examen visual -índice agrandamiento gingival dentición temporal y permanente -Puntuación 0-3	H=7.4% AG	-Mismo distrito -Edad y sexo -Raza -Clase social
Starlz et al. 1990, Estados Unidos (71)	Tcr=36 (16 riñón, 10 riñón previo y, 6 hígado previo, 4 hígado simultáneo)	Tcr=40±14.4 años	Tcr AG=0%	Renal/Hígado/Corazón/Páncreas	-No especifica	-Ninguno	-No especifica	-Ninguna

Tabla 5. Estudios de prevalencia y severidad de AG. (*GC: grupo control, E Final (evaluación final), Basal (evaluación basal), CsA previa (ciclosporina A previa a tratamiento presente), H (hígado), BCC (bloqueantes de los canales de calcio), MMF (micofenolato mofetil), Sir (sirolimus), Tcr (tacrólimus), CsA (ciclosporina A), Nif (nifedipino), Pred (prednisona), G1 (grupo 1), G2 (grupo 2), G3 (grupo 3), ALT (pacientes con hepatopatía aguda esperando trasplante), CLT (pacientes con hepatopatía crónica esperando trasplante).*)

Una solución obvia en el manejo de AGFI es cambiar el medicamento. Durante muchos años, esta no era una posibilidad para pacientes tratados con CsA. Sin embargo, con la llegada de nuevas alternativas inmunosupresoras, como el Tcr, **esto fue posible**. La prevalencia y severidad del AGFI en pacientes adultos trasplantados inmunosuprimidos con Tcr ha demostrado ser **menor de la** mitad de la CsA, **según los diferentes estudios**; sin embargo, al igual que la CsA, el uso concomitante de BCC aumenta tanto la severidad como la prevalencia de AGFI(66). La persistencia del AG después de un cambio de la CsA a Tcr puede **deberse también en parte** a la medicación en curso de los pacientes con BCC. Sin embargo, se ha demostrado que el cambio de CsA a Tcr reduce la gravedad del AG excesivo y la necesidad de intervención quirúrgica(85). Autores como Hernández et al, 2000 y 2003, llegan a la conclusión que la conversión de CsA a Tcr en pacientes con AG severo junto con un buen control de la placa bacteriana, puede llegar a control y/o eliminar el AG en estos pacientes. Otros autores como Walker et al, 2007 mencionan que en receptores de trasplante renal estables con AG inducido por CsA, la conversión de un régimen basado en CsA a otro régimen con Tcr no sólo es seguro y eficaz, sino que se asocia con una gran reducción, clínicamente significativa en profundidad sondaje e índice de agrandamiento gingival(53). Aunque tal cambio en la medicación puede mejorar los tejidos gingivales, no **siempre** conduce a la resolución completa del AG (66).

1.2.4.4 AGRANDAMIENTO GINGIVAL PRODUCIDO POR BLOQUEANTES DE LOS CANALES DEL CALCIO.

En 1962 Hass y Hartfelder descubrieron los BCC, y pudieron observar que el Verapamilo poseía efectos vasodilatadores coronarios y efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos. Más adelante en 1967, Fleckenstein sugirió que esos efectos eran debidos a la inhibición del proceso de acoplamiento excitación-contracción, como consecuencia de una reducción de la entrada de calcio desde el exterior hacia el interior del miocito cardiaco, a través de los canales de calcio dependientes de voltaje. Hoy en día existen varios fármacos en el mercado, que si **bien** gozan de un

mecanismo de acción común, a nivel cardiaco y fibra vascular y no vascular lisa, **sin embargo** poseen estructuras químicas muy diversas. Dicho esto, los BCC se pueden dividir en tres grupos: (36, 86-91)

- Las 1, 4-dihidropiridinas cuyo fármaco principal es el nifedipino. Dentro de este grupo se encuentran también el amlodipino, felodipino, isradipino, lacidipino, lercarnidipino, nicardipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino y nivaldipino.
- Las bencilalquilaminas cuyo fármaco principal es el verapamilo.
- Las benzotiazepinas cuyo fármaco estrella es el diltiazem.

El mecanismo de acción de los diferentes BCC se debe a que la concentración de los pequeños vasos de resistencia es una función de las oscilaciones de la concentración citosólica del calcio libre en las células musculares lisas de la pared arteriolar. La señal vasoconstrictora consiste en una elevación del calcio citosólico, a expensas de la entrada de calcio en la célula a través de canales de calcio dependientes del subtipo L. Estos canales de calcio son la diana específica de los BCC, y uniéndose a receptores acoplados a dichos canales, precipitan su cierre, la caída de los niveles citosólicos de calcio y la vasodilatación. El mecanismo de acción es común, la potencia vasodilatadora es mayor en el nifedipino que en otro BCC como el verapamilo. (90)

La hipertensión es un problema frecuente en los receptores de trasplante renal, y se sabe que es un factor de riesgo *tradicional* en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica que conduce a un fracaso prematuro de aloinjerto y la muerte. Los factores del donante, peritransplante y receptor afectan el riesgo de hipertensión. El control de la presión arterial tras el trasplante está inversamente asociado con la tasa de filtración glomerular (TFG). Los inhibidores de la calcineurina, el tipo de inmunosupresor más usado, causan disfunción endotelial, aumentan el tono vascular y la retención de sodio a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que resulta en hipertensión sistémica. La retirada de esteroides parece tener poco impacto en el control de la presión arterial. Agentes más nuevos

como belatacept parecen estar asociados con menos hipertensión. La estenosis de la arteria renal trasplantada es una causa importante, y potencialmente tratable de la hipertensión. Los bloqueadores de los canales de calcio de dihidropiridina mitigan la nefrotoxicidad del inhibidor de la calcineurina y pueden estar asociados con una TFG estimada mejorada. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina no se recomiendan en los primeros 3 a 6 meses dados sus efectos sobre la reducción de la TFG, la anemia y la hiperpotasemia. El uso de bloqueadores β puede estar asociado con una mejor supervivencia del paciente, incluso para pacientes sin enfermedad cardiovascular. La donación de paciente vivo puede aumentar la presión arterial en 5 mm Hg o más. Algunos centros de trasplante aceptan donantes vivos caucásicos con hipertensión bien controlada si aceptan cerrar el seguimiento. (75)

Prevalencia de AG de los diferentes BCC

El AGFI, como es el caso de la CsA y los BCC, es un efecto indeseable y extensamente documentado. El AG es un cuadro clínico caracterizado por un aumento del tamaño de encía, en concreto su porción libre. (82, 92-95)

El amlodipino tiene una vida media larga y un gran volumen de distribución, y da lugar a que sus efectos hipotensores se instauren más lentamente y se prolonguen durante más tiempo. El nifedipino tiene una vida media corta y un volumen de distribución pequeño, que obliga a una administración de 3-4 veces al día. Todo ello en combinación con un potente inmunosupresor como la CsA, da lugar a grandes picos de nivel en plasma de estos fármacos. (64, 91, 96)

Aunque numerosos estudios muestran que la prevalencia y severidad de AG producido por CsA es mucho mayor que la producida por Tcr, cuando asociamos BCC a Tcr multiplicamos su prevalencia en la población. Estudios como el de *Greenberg et al, 2008* indican que pacientes medicados sólo con Tcr presentaban una prevalencia de AG de 18%. Y ese mismo grupo si se le agregaba a la medicación BCC, su prevalencia aumentaba hasta un 100% de AG. (68)

1.2.5 LOCALIZACIÓN DEL AGRANDAMIENTO GINGIVAL

El agrandamiento gingival aparece asociado a los dientes presentes en boca, y en especial al sector anterior. En los pacientes portadores de prótesis removible no suele aparecer AG en las zonas edéntulas pero sí en las zonas dentadas. Aunque hay estudios que describen AG en pacientes edéntulos, donde factores como la Cándida actúa como factor precipitante. (50, 97, 98)

El AG es mas marcado en la región canina y es menor en incisivos superiores, premolares y molares. El acúmulo de placa gingival acompañado por inflamación gingival puede agravar el problema. El AG suele estar limitado a la encía queratinizada pudiendo extenderse coronalmente interfiriendo con la oclusión, masticación y habla. Los tejidos suelen ser lobulados, fibrosos y suaves, en los casos en los que existe inflamación añadida sangran rápidamente al sondaje. (2, 28, 37, 41, 43, 44, 50, 51, 99-102)

1.2.6 CRONOLOGÍA DEL AGRANDAMIENTO GINGIVAL

El AG suele aparecer aproximadamente de uno a tres meses después de comenzar el tratamiento con fármacos asociados al agrandamiento. Este AG aumenta progresivamente durante meses, y se estabiliza después de seis meses a un año de tratamiento. Cada vez que se haga un cambio en la dosis del fármaco acompañado de otras patologías sistémicas asociadas pueden modificar la evolución del AG y producir mayores cambios gingivales. (2, 44, 51, 92, 103-106)

1.2.7 FISIOPATOLOGÍA DEL AGRANDAMIENTO GINGIVAL MEDICAMENTOSO

El mecanismo exacto del AGFI sigue siendo un enigma. Hay varias hipótesis propuestas, algunas de las cuales son controvertidas. Sin embargo, la causa es probablemente multifactorial. (54)

Autores como Seymour et al propusieron que la genética juega un papel central dentro de la etiopatogenia de AGFI. Ciertamente, se observa que algunos pacientes

son propensos a AGFI, y algunos no, y sería razonable suponer que la genética puede desempeñar un papel importante dentro de la fisiopatología del agrandamiento gingival. Aunque las claves de la patogénesis pueden determinarse a través del descubrimiento de un componente genético subyacente, puede ser más probable que sea necesario discernir primero la vía bioquímica etiopatológica. Otra dificultad con respecto a la comprensión de cualquier componente genético de la fisiopatología del AGFI es la naturaleza heterogénea de los fibroblastos gingivales con respecto a las respuestas a los fármacos inductores. Sin embargo, muchos investigadores han estudiado una etiología genética del AGFI, pero todavía no hay un concepto etiológico genético coherente.(51)

Por otra parte, la expresión y regulación **al alza** del factor de crecimiento del tejido conectivo (CCN2/CTGF) en tejidos y células gingivales ha sido característica con respecto a los posibles mecanismos de especificidad tisular de las formas fibróticas del **AG**. El CCN2 es un marcador fiable de fibrosis y contribuye al desarrollo de **tejido fibroso** iniciado por el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Actualmente, el aumento de TGF- β en los tejidos gingivales con **AG** no está claro, pero es probable que los niveles más altos de TGF- β sean el resultado de interacciones entre los factores producidos por células inflamatorias y células mesenquimales gingivales. La interferencia por la inducción de TGF- β del CCN2 es, por lo tanto, un objetivo potencial terapéuticamente atractivo para atenuar el desarrollo de crecimiento gingival fibroso.(107)

El CCN2 esta regulado por TGF- β en una variedad de células derivadas de múltiples tejidos, incluyendo fibroblastos gingivales y células epiteliales. Los fibroblastos gingivales son inusuales en el hecho de que la PGE2 sólo disminuye ligeramente los niveles de CCN2, al contrario que con fibroblastos de pulmón y de riñón, en el que el CCN2 está drásticamente regulado por la PGE2. (107)

Autores como Hood y cols. han planteado la influencia genética, relacionándola con la presencia de Ag HLA -DR2(54). Otros autores continúan diciendo que los factores genéticos pueden actuar modificando la susceptibilidad individual para desarrollar el agrandamiento, en relación con haplotipos HLA-DR2+ y con la

heterogenicidad fibroblástica genéticamente determinada para expresar fenotipos con menor capacidad colagenolítica.

Las variables farmacocinéticas de los medicamentos, como las concentraciones séricas de sus metabolitos, y la concentración del fármaco en saliva y fluido crevicular pueden ser factores predisponentes o agravantes, aunque no son significativos en todos los trabajos. (34, 35)

Con respecto al papel de la placa bacteriana, se ha demostrado que ésta es una variable independiente, junto con la inflamación, que actúa potenciando el desarrollo del AG. (2, 24, 28, 37, 44, 51, 101, 102)

Aunque hoy en día todavía no se conoce totalmente la etiología del AGFI, existen autores como Brown et al (51) han estudiado el mecanismo bioquímico que puede producir AGFI que apunta a una disminución de la captación de folato celular, lo que conduce a una disminución del catabolismo, debido a una cantidad insuficiente de colagenasa activada. La teoría de este autor con respecto a una hipótesis de vía bioquímica del AGFI incluye lo siguiente: (i) aumento de la producción conjunta de tejido secundario a la inflamación bacteriana, (ii) posible aumento de la proliferación de fibroblastos gingivales y/o (lii) características bioquímicas comunes de los fármacos inductores que parecen tener un efecto inhibitor sobre los canales catiónicos, (iv) investigación que caracterizó la captación celular de folatos como dependiente tanto del transporte activo a través de canales catiónicos como de la difusión pasiva, (v) posible disminución de la absorción de folato dentro de los fibroblastos gingivales debido a un efecto inhibitorio de los fármacos inductores con respecto al transporte activo de folato celular, (vi) investigación que demostró que AGFI parece estar relacionado con una mayor cantidad de tejido conectivo (y por lo tanto no hiperplásico) , (vii) investigación que demostró que la activación de la colagenasa parece ser complicada e implica la bioquímica de las metaloproteinasas de la matriz (MMPs), (viii) investigación que demostró que el folato es necesaria la síntesis de aminoácidos y de proteínas, (ix) la posibilidad de que AGFI pueda estar relacionado con una activación insuficiente de colagenasa necesaria para degradar el exceso de tejido conectivo y (X) la posibilidad de que AGFI pueda ser secundaria a

una degradación insuficiente del exceso de tejido conectivo. Tal y como se puede apreciar en la Fig. 8.(51)

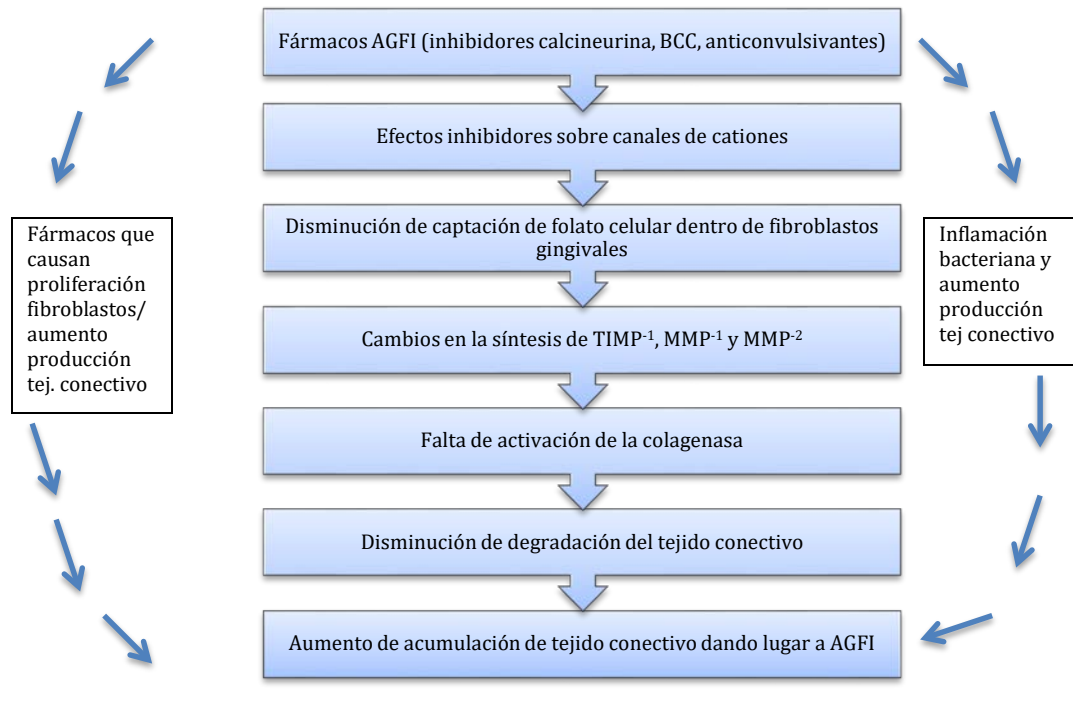


Fig. 8. Mecanismo del AGFI. Tomado de Brown et al 2015.(51)

1.2.8 EVALUACIÓN CLÍNICA Y MEDICIÓN DEL AGRANDAMIENTO GINGIVAL

Para hacer un diagnóstico preciso del AG, especialmente el de tipo medicamentoso, hay que utilizar diferentes índices, una vez establecida la existencia de un aumento de volumen gingival, ya sea mediante una inspección visual o usando una sonda periodontal. Como bien informa el manual de SEPA, un buen índice de AG debe informar acerca de la severidad de la lesión y ha de ayudar al clínico a decidir que tipo de tratamiento es el que debe recibir el paciente (24).

Para poder medir correctamente el AG en un paciente nos ayudaremos de los numerosos índices que hay en la literatura. No hay un índice gingival estandarizado para poder evaluar al paciente con AG por lo que debemos escoger entre los existentes el que más nos convenga en cada caso. Los índices más usados en los

diferentes estudios de investigación son el de *Seymour y cols* (47), el de *Seymour y cols modificado* (35, 38, 64), *Harris y Ewart* (108), y *Ellis y cols* (109) como bien se puede apreciar en la Tabla 6.

<u>Autor, año, nombre índice</u>	<u>Nº papilas</u>	<u>Tipo de Examen</u>	<u>Puntuación</u>	<u>Explicación</u>
<u>Aas F, 1963(110)</u> <u>Índice de AG</u>	<u>Por sextantes</u>	<u>-Medidas de alginato</u>	<p>0: La encía sigue un contorno normal en todos los dientes.</p> <p>1: Ampliación gingival leve o moderada. Las papilas interdentales han asumido una forma redondeada más redondeada; margen gingival es ligeramente espesado. coronas anatómicas están cubiertas hasta un tercio de superficies vestibulares.</p> <p>2: Ampliación gingival marcada; papilas y borde gingival cubren de un tercio a la mitad de las superficies vestibulares. En la mayoría de los casos, las papilas están separadas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Grado 0: no AG; • Grado I: AG leve o moderado; • Grado II: AG marcado; • Grado III: AG severo • Grado IV: AG muy severo.

			<p>sólo por una hendidura en forma de V.</p> <p>3: Aumento gingival severo. La gingiva propia cubre de la mitad a dos tercios de las superficies vestibulares y sobresale 3-4 mm de la superficie de los dientes.</p> <p>4: Ampliación gingival muy severa. El tejido hiperplásico cubre de dos tercios a la totalidad de las coronas anatómicas en una o más regiones, y la oclusión se vuelve difícil, si no se evita.</p>	
<p><u>McGraw, 1963 (110) Índice de McGraw</u></p>	<p><u>Todas las papilas</u></p>	<p><u>-Visual</u></p>	<p>0: No hay presencia AG</p> <p>1: Se aprecian pequeños cambios sin invasión de la superficie dentaria</p> <p>2: Cambios moderados, con aumento del</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Grado 0: sin crecimiento gingival (márgenes finos)</u> • <u>Grado 1: crecimiento gingival solo a nivel de papilas interdentes</u> • <u>Grado 2 crecimiento gingival que cubre 1/3 corona dental.</u> • <u>Grado 3: el crecimiento gingival cubre >1/3 corona dental.</u>

			<u>agrandamiento de la papila y ligera invasión de la superficie dentaria por los tejidos gingivales</u> <u>3: Cambios marcados con invasión evidente de la superficie dentaria por los tejidos gingivales</u>	
<u>Harris & Ewart, 1942 (108)</u> <u>Indice Harris y Ewart</u>	<u>Todas las papilas</u>	<u>-Visual</u>	<u>0: No hay presencia AG</u> <u>1: Se aprecian pequeños cambios sin invasión de la superficie dentaria</u> <u>2: Cambios moderados, con aumento del</u> <u>agrandamiento de la papila y ligera invasión de la superficie dentaria por los tejidos gingivales</u> <u>3: Cambios marcados con invasión evidente de la superficie dentaria por los tejidos gingivales</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Grado 0: no hay sobrecrecimiento</u> • <u>Grado 1: leves cambios detectables, sin invadir las coronas de dientes</u> • <u>Grado 2: cambios moderados con aumento de papilas interdenciales y leve sobrecrecimiento gingival sobre superficies dentales</u> • <u>Grado 3: grandes cambios con claro engrosamiento gingival sobre superficies dentales</u>

<i>Seymour et al, 1985, 1993</i>(47, 111) <i>Indice AG</i>	20	-Visual -Modelos de escayola	El primer component e midió el grado de engrosamiento gingival labial y lingual mediante una escala de tres puntos (0,5 ancho normal, 1,5 espesamiento hasta 2 mm, 2,5 espesamiento de más de 2 mm). El segundo component e midió la extensión de la invasión de los tejidos gingivales en los aspectos labial y lingual de la corona dentaria adyacente y varió de 0 (sin evidencia clínica de sobrecrecimiento) a 3 (sobrecrecimiento que cubre tres cuartos de la corona del diente	
<i>Ellis et al, 2001</i>(109) <i>Indice de Ellis</i>	20	-Visual sobre fotografías	0: no ha presencia de AG 1: Se aprecian	Igual que el de Harris & Ewart 1942

			pequeños cambios sin invasión de la superficie dentaria 2: Cambios moderados, con aumento del agrandamie nto de la papila y ligera invasión de la superficie dentaria por los tejidos gingivales 3: Cambios marcados con invasión evidente de la superficie dentaria por los tejidos gingivales	
--	--	--	--	--

Tabla 6. Indices de AG.

1.2.9 TRATAMIENTO DEL AGRANDAMIENTO GINGIVAL.

Para un tratamiento correcto de los pacientes que padecen AG hace falta conocer bien la progresión de las lesiones en el tiempo, y qué grados de AG comprometen la salud gingival del paciente, con el fin de aplicar el tratamiento periodontal más adecuado en cada caso. (32) El tratamiento del AG en un paciente trasplantado es complejo como veremos a continuación.

Hay autores como Brown et al (51) que insisten en que no hay duda que los pacientes con riesgo o que han desarrollado un crecimiento excesivo gingival inducido por fármacos se beneficiarán de medidas eficaces de higiene bucal, una profilaxis dental, raspado y alisado radicular. Tal tratamiento, en presencia de un

buen control de la placa, reducirá el componente inflamatorio en los tejidos gingivales. Para algunos pacientes estas medidas por sí solas podrían reducir el crecimiento gingival a niveles aceptables, para otros, podría ayudar la corrección quirúrgica con más facilidad. Se deben eliminar los factores locales que empeoren la acumulación de placa, tales como restauraciones defectuosas, dientes rotos o lesiones cariosas, y cualquier prótesis fija o removible debe ser diseñada para minimizar la retención de placa. (25, 53, 54, 80, 85, 112, 113)

Otros como *Hood et al, 2002, Canterovich et al, 2005, Walker et al, 2007 y Penninga et al, 2010* (34, 39, 53, 54, 114) comentan que una opción para tratar el AG es hacer la conversión de CsA a un régimen basado en Tcr. Más concreto, Walker et al, 2007 comentan que al hacer la conversión de CsA a Tcr, el AG se pudo resolver en un 73% de los casos (53). Es necesario identificar y eliminar los factores locales con un programa intenso del control de placa bacteriana, utilizar colutorios con Clorhexidina, y tratamiento periodontal regular de raspado y alisado radicular. Con este tipo de tratamiento, el AG disminuirá pero no desaparecerá por completo **hasta que se retire el fármaco asociado al AG.** (30, 44, 45, 54, 85, 114-118)

Otra opción de tratamiento para el AG es la terapia con fármacos. Un medicamento que se ha utilizado es el agente antibacteriano Metronidazol. En un estudio, un paciente con artritis reumatoide recibió CsA y desarrolló AG, se le recetó Metronidazol 750 mg 3 veces al día durante 14 días. Dos semanas después de finalizar el tratamiento con metronidazol, el paciente no presentaba signos de AG (54). Otros autores informaron resultados similares con un tratamiento con Metronidazol 400 mg 3 veces al día durante 7 días. Este régimen dio como resultado una resolución completa del AG en pacientes de trasplante renal (54). Otra pauta de tratamiento estudiado y con mejores resultados conseguidos es con Azitromicina. Autores como *Wahlston y cols*, administraron éste antibiótico a una dosis de 500 mg el primer día y 250 mg los cuatro días siguientes, consiguiendo una mejora muy significativa de la inflamación y la hemorragia gingival a las dos semanas en una serie de trece niños tratados con CsA (54, 119).

En ocasiones cuando los agentes causales no pueden ser sustituidos y el uso de agentes antimicrobianos falla, la escisión gingival puede convertirse en el

tratamiento de elección. La gingivectomía o colgajos periodontales para eliminar este sobrecrecimiento puede ser necesario. Sin embargo, puede complicarse con excesivo sangrado, dolor, cicatrización, y un potencial de recurrencia si continúan los agentes causales. El láser de Argón y de Dióxido de Carbono se han utilizado para eliminar tejido gingival blando. Hay autores que informan menos sangrado y dolor tras usar el láser de Argón vs. una gingivectomía tradicional (54).

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad el trasplante de órganos es un tratamiento que se realiza frecuentemente en los países desarrollados. En España el trasplante de órganos es una técnica bien establecida, los últimos resultados muestran como España es el tercer país que más trasplantes de órgano sólido realiza en todo el mundo. El trasplante renal es el más frecuentemente realizado, en el año 2014 se realizaron 79.768 trasplantes renales en todo el mundo. Durante el año 2015 en nuestro país se realizaron 2.905 trasplantes renales (3, 5-7).

El tipo de trasplante de órgano sólido más frecuentemente realizado en todo el mundo es el alotrasplante de donante cadáver. Para evitar el rechazo del órgano trasplantado el paciente debe ser medicado con inmunosupresores, que previenen el rechazo del órgano, aumentando la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes trasplantados(8, 10, 13, 15). Aunque, actualmente los inmunosupresores han mejorado considerablemente, siguen teniendo una serie de efectos adversos, entre los que se encuentran las infecciones y la aparición de tumores *de novo*. Además, estos fármacos pueden producir lesiones orales similares a las que aparecen en otras enfermedades sistémicas asociadas a inmunosupresión como las infecciones víricas y fúngicas, la leucoplasia vellosa y las neoplasias orales (2, 49, 97, 98, 120-122). Algunos inmunosupresores como la ciclosporina A y, según algunos autores,(49, 50, 55, 56, 58, 60, 65-72, 81-84) el Tcr se asocian a la aparición de AG.

Existen diferentes trabajos que han estudiado el AG en pacientes tratados con Tcr, en ellos se ha encontrado una prevalencia de AG que varía entre 0% (Paixao et al, 2011) hasta 28,9% (Cota et al, 2010) en algunos casos. Hay autores que separan los que toman Tcr solamente, como Helenius-Hietala et al, 2014 y o Cota et al, 2010 (2, 35, 50, 64, 65, 67-69, 81, 82), de los que toman Tcr+BCC como Spolidorio et al, 2006 y presenta una prevalencia de un 100% (2, 49, 68, 69, 81, 82). La prevalencia y severidad en los que toman ambos medicamentos es mayor que en los que toman

sólo Tcr (35, 38, 50, 55, 56, 64-66, 68, 81). La severidad de AG en pacientes medicados con Tcr, en los estudios revisados, es menor que en el caso de la CsA y el producido por Tcr como se observa en los estudios de *Cota et al, 2010* (13.3% CsA vs. 8.9% Tcr), *Shiboski et al, 2009* (52% CsA vs. 8% Tcr), *Cezario et al, 2008* (92.8% CsA vs. 7.2% Tcr), *Reali et al, 2008* (100% CsA vs. 0% Tcr), *de Oliveira et al, 2006* (34.5% CsA vs. 10.4% Tcr), y *Chu et al, 2000* (59.6% CsA vs. 20% Tcr)(2, 35, 49, 56, 58, 60, 64-70, 81, 82). No todos los estudios acerca de AG en trasplantados medicados con Tcr muestran que estos pacientes sufren AG, de hecho estudios como *Starlz et al, 1990*, *Wondimu et al, 2001*, *James et al, 2001*, *McKaig et al, 2002*, y *Shiboski et al, 2009* no muestran presencia de AG o una prevalencia casi nula en trasplantados renales. (2, 55, 69, 71, 72, 82)

Numerosos estudios muestran como la prevalencia y severidad de AG producido por CsA es mucho mayor que la producida por Tcr (2, 38, 50, 64, 65, 82, 83). De hecho, la reducción y posterior eliminación de CsA y su cambio a Tcr es una alternativa de tratamiento en aquellos pacientes que sufren AG asociado a CsA, siempre asociada a un tratamiento periodontal exhaustivo. Esta opción de tratamiento obtiene muy buenos resultados, como hemos podido observar en trabajos previos realizados por nuestro grupo de trabajo, *Hernández et al 2000 y 2003* (2, 79, 85). Por tanto, creemos necesario aclarar si realmente el Tcr está asociado a la aparición de AG.

Previamente se han comparado la prevalencia y severidad de AG en pacientes medicados con Tcr con pacientes no medicados con fármacos asociados a la aparición de AG como el de *James et al, 2001* y *Sheehy et al, 2000*, pero la muestra es muy pequeña. Y el trabajo por el grupo de *Sheehy et al, 2000* se realizó en niños. Existe un trabajo de *Helenius-Hietala et al, 2014* (81) que compara el AG y otras alteraciones orales entre diferentes protocolos de inmunosupresión en trasplantados hepáticos y un GC, pero en este trabajo no se especifica en su material y método el índice y el método para valorar el AG y si los pacientes control estaban medicados con otros fármacos no asociados a AG. Del mismo modo, no se especifica si los pacientes que reciben Tcr están medicados además con BCC.

Es importante valorar si el AG se debe o no exclusivamente al uso de Tcr. Ya que como vimos en la introducción, el AG puede asociarse a factores locales como la placa bacteriana, problemas periodontales, enfermedades oncológicas como la leucemia o el linfoma, o puede aparecer por problemas genéticos e idiopáticos (8, 13, 15, 21). Estos factores podrían producir también AG en la población general que no toma fármacos asociados al AG.

Algunas variables periodontales como la presencia de placa dental parece ayudar a la aparición de AG. Existen estudios previos que han observado una asociación entre el mal control de placa y la consecuente inflamación gingival, y el AG (2, 31, 35, 38, 63, 68, 83, 106, 111, 123, 124). Sin embargo, también existen estudios que no encuentran dicha asociación (2, 72, 123, 125).

La hipertensión arterial postrasplante (126) es una de las complicaciones más frecuentes del trasplante renal. Entre un 60-80% de los pacientes tienen cifras altas de su tensión arterial en el postrasplante inmediato, que normalmente bajan al 50% cuando la función se estabiliza. La HTA puede deberse a la enfermedad de origen o estar en relación con el trasplante: el rechazo agudo, la estenosis de la arteria renal, la recurrencia de la enfermedad original y el tratamiento inmunosupresor (esteroides, CsA y Tcr) son las causas más frecuentes. Al igual que la CsA, el Tcr induce vasoconstricción renal y aumento de la síntesis de TGF- β 1, pero en el caso del Tcr el grado de HTA que provoca es menor que el de la CsA.

El tratamiento de la HTA (127) en los pacientes trasplantados renales se ha basado de forma clásica en el uso de BCC, ya que siguen siendo los fármacos de elección para el control de la HTA postrasplante en pacientes tratados con CsA y Tcr. Los BCC atenúan la vasoconstricción renal inducida por CsA y Tcr. Existen otras opciones para el tratamiento de la hipertensión en estos pacientes que presentan deterioro de la función renal y proteinuria, como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, (128) pero actualmente se ha visto que sus efectos beneficiosos no se cumplen en los trasplantados renales. Otra opción para poder tratar la HTA en estos pacientes podrían ser los B-Bloqueantes. (75)

Muchos estudios previos acerca del AG en pacientes con Tcr, han mostrado como el uso concomitante de Tcr y BCC, ambos fármacos asociados a AG, aumenta el riesgo y severidad de sufrir AG. Algunos trabajos han separado los pacientes medicados con Tcr en dos grupos, pacientes medicados con Tcr y pacientes medicados con Tcr+BCC (49, 55, 65, 66, 68, 69, 81, 82), pero otros han metido todos en el mismo grupo, sin tener en cuenta este factor de confusión (2, 35, 64, 67, 71).

También, son pocos los estudios previos que especifican si los pacientes trasplantados medicados con Tcr tomaron previamente CsA. Entre ellos se encuentran los trabajos de *Helenius-Hietala et al, 2014, Cota et al, 2010, Greenberg et al, 2008* y *James et al, 2001* (2, 55, 64, 68). En trabajos realizados por nuestro equipo de trabajo y por otros autores, se ha observado como los pacientes tratados con CsA que sufrían AG severo, después de realizar el cambio de CsA a Tcr, a veces presentan AG leve residual (compatibles con una adecuada estética) después de la transformación a Tcr (86), que podría deberse también al uso de BCC. Esta variable es también un factor a tener en cuenta; por ello es importante para valorar la posible aparición de AG en pacientes tratados con Tcr, que los pacientes no hayan sido medicados previamente con CsA.

Anteriormente hemos comentado como los BCC también se han asociado a la aparición de AG. Actualmente el BCC más frecuentemente utilizado en pacientes trasplantados renales medicados con CsA o Tcr es el amlodipino, aunque existen otros BCC como el nifedipino, el lercanidipio, el manidipio y el isradipino. La prevalencia de AG por BCC no está tan bien estudiada como la producida por CsA y el Tcr y varía en función del BCC utilizado. Existen trabajos que muestran como el nifedipino (27, 31, 52, 84, 91, 95, 129, 130) es el BCC más asociado a la aparición de AG con una prevalencia del 6,3-85% y como el AG asociado a amlodipino (31, 82, 86, 91-93, 95, 96, 131-134) es significativamente menor 1,7-3,3 %. Pero no existen estudios que reflejen la prevalencia de AG con los nuevos BCC utilizados. Por ello, es importante estudiar como influyen los diferentes BCC asociados a Tcr en la aparición y severidad de AG.

También es importante valorar como influyen otras variables independientes en la aparición y severidad de AG, como la edad y el sexo. La edad y el sexo son

factores que afectan la prevalencia de AG. Según ciertos estudios los hombres sufren tres veces más AG por medicamentos que las mujeres (2, 31, 111, 135-137), sin embargo otros trabajos no han observado diferencias respecto al sexo (103). La edad está inversamente relacionada y los estudios muestran como los niños y adolescentes son más susceptibles al AG por medicamentos que los pacientes adultos (2, 26, 31, 103, 104, 138, 139).

Del mismo modo es necesario estudiar si la aparición de AG se asocia a ciertas variables farmacocinéticas. En estudios previos se ha sugerido que la prevalencia de AG podría estar relacionada con el tratamiento inmunosupresor principal, otros inmunosupresores asociados, la dosis diaria de inmunosupresores y el tiempo desde el trasplante (2, 63, 64, 66, 68, 106, 123).

Por todo lo anteriormente comentado, consideramos oportuno la realización de un estudio que valore la prevalencia y severidad de AG en un grupo amplio de trasplantados renales medicados con Tcr y comparar la prevalencia y severidad de AG en este grupo de pacientes con la prevalencia de AG que aparece en un grupo de pacientes trasplantados renales medicado con Tcr y BCC y con otro grupo control que no recibe fármacos asociados a AG. Además, sería importante analizar y ver cómo influyen las variables epidemiológicas y farmacológicas anteriormente comentadas en la aparición de AG. Creemos que la evaluación y posterior modificación de los factores de riesgo asociados a la aparición de AG en pacientes trasplantados renales sería fundamental para aumentar la calidad de vida de estos pacientes. (126)

2.2. OBJETIVOS

Por todo lo anteriormente comentado, los **objetivos** de este trabajo son los siguientes:

1. Conocer si los pacientes trasplantados de riñón que reciben sólo Tcr tienen una mayor prevalencia y severidad de sufrir AG respecto a un grupo control que no recibe fármacos asociados a AG.
2. Conocer si los pacientes trasplantados de riñón medicados con Tcr y BCC tienen una mayor prevalencia y severidad de sufrir AG respecto a un grupo control que no recibe fármacos asociados a AG.
3. Conocer si los pacientes trasplantados renales tratados con Tcr y BCC tienen una mayor prevalencia y severidad de AG que los pacientes trasplantados renales medicados sólo con Tcr.
4. Determinar si los factores de riesgo (uso de Tcr, uso de BCC y tabaco) y las variables predictoras (dosis, tipo y nivel en sangre de inmunosupresor, tipo y dosis de BCC, edad, sexo, nivel de creatinina, diabetes, índice de placa y tiempo desde el trasplante) influyen en la aparición de AG.

|

|

3. HIPOTESIS DE TRABAJO

De acuerdo con nuestros planteamientos preliminares, se establecen las siguientes hipótesis de trabajo:

1. Los pacientes trasplantados de riñón tratados sólo con Tcr no tienen una mayor prevalencia y severidad de sufrir AG respecto a un grupo control que no recibe fármacos asociados a AG.
2. Los pacientes trasplantados de riñón tratados con Tcr y BCC tienen una mayor prevalencia y severidad de sufrir AG respecto a un grupo control que no recibe fármacos asociados a AG.
3. Los pacientes trasplantados renales tratados con Tcr y BCC tienen una mayor prevalencia y severidad de AG que los pacientes trasplantados renales medicados sólo con Tcr.
4. Los factores de riesgo (uso de Tcr, uso de BCC y tabaco) y las variables predictoras (dosis, tipo y nivel en sangre de inmunosupresor, tipo y dosis de BCC, edad, sexo, nivel de creatinina, diabetes, índice de placa y tiempo desde el trasplante) influyen en la aparición de AG.

|

|

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente trabajo es un estudio **descriptivo transversal de prevalencia**, en el que las variables que se estudiaron fueron las siguientes:

1. **Variables dependientes o de desenlace:** Aparición y severidad de AG.
2. **Variables independientes o predictoras:** Tratamiento con Tcr, tratamiento con BCC, tipo y dosis de BCC, edad, sexo, diabetes, tabaco, dosis de tabaco, tiempo postrasplante, dosis de fármacos inmunosupresores (prednisona, Tcr, MMF, Azatioprina, Sirolimus, Everolimus), concentración en sangre de los tratamientos inmunosupresores (Tcr, MMF, Sirolimus, Everolimus) y nivel de creatinina.

4.2 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

4.2.1 Selección del grupo estudio y control

Para la obtención de los pacientes del **grupo estudio** se realizó un tipo de muestreo no probabilístico de casos consecutivos que acudían a consulta de Trasplante Renal del Hospital 12 de Octubre de Madrid.

De un grupo inicial de 551 pacientes trasplantados renales inmunosuprimidos, pertenecientes a la consulta externa de Trasplante Renal del Hospital 12 de Octubre de Madrid, a los que se les había realizado una exploración odontológica y a los que se les evaluó la presencia de AG entre los años 2003-2017 a través de fotografías, se seleccionaron 331 pacientes que recibían tratamiento inmunosupresor con Tcr. De estos 331 pacientes 211 cumplieron los criterios de inclusión.

La muestra de dichos pacientes trasplantados renales medicados con Tcr se dividió en dos grupos:

1. Pacientes que recibían Tcr y no recibían ningún fármaco más asociado a AG.
2. Pacientes que recibían Tcr y BCC.

Se seleccionó también un **GC**. Para la obtención del GC se realizó un tipo de muestreo no probabilístico de 420 casos consecutivos de pacientes no trasplantados que acudían a consulta de atención primaria (no odontológica) al Centro de Salud Párroco Julio Morate de Madrid entre los años 2004-2012. De este grupo inicial se seleccionaron 211 pacientes que no estaban medicados con fármacos asociados a AG, cumplían los criterios de inclusión y habían aceptado que se les realizara una fotografía para valorar la presencia de AG.

Todos los pacientes, del grupo estudio y GC, recibieron y firmaron un consentimiento informado, donde se explicaba el objetivo del estudio a realizar. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de ética del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid y todos los procedimientos fueron llevados a cabo de acuerdo con los principios enunciados en la declaración de Helsinki.

4.2.2 Criterios de Inclusión y de exclusión

Como hemos comentado anteriormente la muestra de pacientes trasplantados que recibía tratamiento con Tcr se dividió en dos grupos. Además se seleccionó un GC. Los criterios de inclusión e exclusión de cada uno de los tres grupos fueron los siguientes.

1. Grupo de pacientes trasplantados tratados con Tcr (Grupo Tcr)

Los pacientes de este grupo tenían que cumplir los siguientes criterios de inclusión:

1. Ser trasplantado renal desde hacía al menos 12 meses.
2. Recibir Tcr como tratamiento inmunosupresor desde el momento del trasplante.
3. No haber recibido CsA, BCC ni fenitoina previamente.

4. Tener al menos 18 años de edad.
5. Tener al menos los doce dientes anteriores.
6. Otorgamiento del consentimiento informado.

2. Grupo de pacientes trasplantados tratados con Tcr y BCC (Grupo Tcr+BCC)

Los pacientes de este grupo tenían que cumplir los siguientes criterios de inclusión:

1. Ser trasplantado renal desde hacía al menos 12 meses.
2. Recibir Tcr como tratamiento inmunosupresor desde el momento del trasplante y BCC como tratamiento antihipertensivo.
3. No haber recibido CsA ni fenitoína previamente.
4. Tener al menos 18 años de edad.
5. Tener al menos los doce dientes anteriores.
6. Otorgamiento del consentimiento informado.

3. GC de pacientes no trasplantados (GC)

Los pacientes del GC tenían que cumplir los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

1. No ser trasplantado renal.
2. No recibir ningún tratamiento inmunosupresor.
3. No recibir ni haber recibido ningún fármaco asociado a la aparición de AG (CsA, Tcr, BCC, fenitoína).
4. Tener al menos 18 años de edad.
5. Tener al menos los doce dientes anteriores.
6. Otorgamiento del consentimiento informado.
7. No tener una historia clínica de enfermedad renal o enfermedad autoinmune.

Los criterios de exclusión para todos los grupos fueron la falta de cooperación o de aceptación por parte del paciente en la participación en este estudio y no querer que se le realizará dos fotografías bucales del sector anterior.

4.3 METODOLOGÍA SEGUIDA EN EL MANEJO DE LA MUESTRA

4.3.1 Variables de Estudio

A los pacientes de los **grupos Tcr y Tcr + BCC** se les realizó una historia clínica, una exploración oral y dos fotografías intrabucales de los dientes anteriores para recoger las siguientes variables de estudio:

1. Sexo.
2. Edad (en años).
3. Diabetes.
4. Tipo de diabetes.
5. Tabaco.
6. Dosis de tabaco (cigarrillos/día).
7. Causa del trasplante.
8. Número de trasplantes recibidos.
9. Tiempo postrasplante (en meses) desde el último trasplante.
10. Tratamiento con Tcr.
11. Tipo de tratamiento con Tcr.
12. Tratamiento con BCC.
13. Tipo de BCC.
14. Dosis en mg de BCC.
15. Dosis en mg de los diferentes fármacos inmunosupresores.
16. Nivel en sangre los diferentes fármacos inmunosupresores (ng/ml).
17. Nivel de creatinina.
18. Aparición de AG.

19. Severidad de AG (%).
20. Aparición de AG $\geq 30\%$.
21. Severidad de AG categorizado.
22. Índice de placa.

A los pacientes del **GC** se les realizó una historia clínica, una exploración oral y dos fotografías intrabucales de los dientes anteriores para recoger:

1. Sexo.
2. Edad (en años).
3. Diabetes.
4. Tipo de diabetes.
5. Tabaco.
6. Dosis de tabaco (cigarrillos/día).
7. Aparición de AG.
8. Severidad de AG (%).
9. Aparición de AG $\geq 30\%$.
10. Severidad de AG categorizado.
11. Índice de Placa

4.3.2 Metodología

Todos los pacientes fueron examinados previamente por dos investigadores (ECG y RMLP), que realizaron la historia clínica, recogieron el índice de placa *de Silness & Loe, 1964*(140) y realizaron dos fotografías bucales del sector anterior de cada paciente. Todas las fotografías se realizaron siguiendo la misma técnica fotográfica de *Ellis y cols, 2001*(109).

Las mejillas de los pacientes se separaron con retractores de plástico. Una cámara (Nikon N75 cuerpo, AF 105mmf/2.8 Macro objetivo, y flash anular LED Aputure Amaran) usada por el examinador RMLP fue ajustada con la velocidad apropiada de la película y un F de 11; y las fotografías tomadas por el examinador EC se hicieron con una cámara Réflex (Canon EOS 700D cuerpo, EF 100mmf/2.8

Macro objetivo, y flash anular Macro Ring Lite MR-14 EX II) ajustado la velocidad y F igual que la cámara Nikon. Ambas lentes se abrieron completamente. El enfoque se logró alterando la distancia entre la cámara y el objeto, es decir, los dientes anteriores. El enfoque se logró a una distancia aproximada cámara-objeto de 40 cm. Se logró una técnica fotográfica precisa y completamente reproducible. Las imágenes tomadas con la cámara Nikon fueron procesadas, montadas en diapositivas, digitalizadas y numeradas según el número de estudio de los pacientes. Las imágenes tomadas con la cámara Canon se guardaron en un pen drive y se les asignó el número de estudio de los pacientes.(109)

La presencia y severidad del AG fueron analizadas en las fotografías por dos periodoncistas (GH, LA) con amplia experiencia en este campo. Estos investigadores no conocían el grupo al que pertenecía el paciente ni la medicación que cada paciente recibía.

4.3.3 Determinación del índice de AG

La presencia y severidad de AG fue evaluado mediante el índice de **Ellis y cols, 2001** (Fig. 9) (109), modificado del índice de AG de **Harris y Ewart** (108), que clasifica el AG en (Fig. 10):

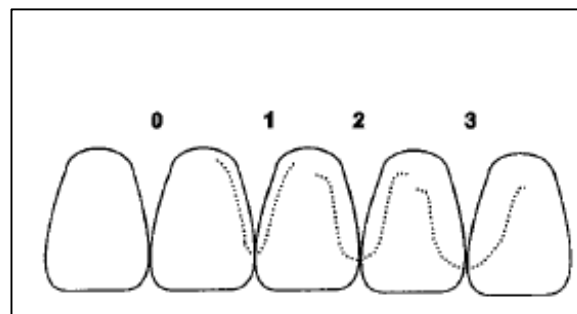


Fig 10. Índice de *Ellis y cols*, 2001 (109).

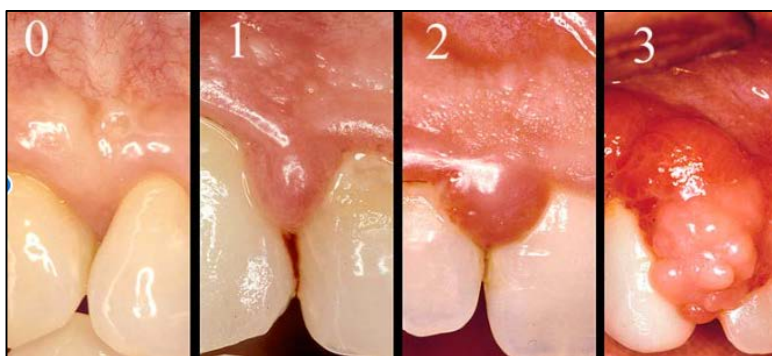


Fig. 9. Índice de AG de Harris y Ewart (108)

- **0**, No hay presencia de AG.
- **1**, Se aprecian pequeños cambios sin invasión de la superficie dentaria.
- **2**, Cambios moderados, con aumento del agrandamiento de la papila y ligera invasión de la superficie dentaria por los tejidos gingivales.
- **3**, Cambios marcados con invasión evidente de la superficie dentaria por los tejidos gingivales.

Se valoró el AG de cada una de las papilas vestibulares entre caninos de la arcada superior e inferior, diez papilas en total. Siendo 3 el valor máximo que se podía obtener por papila, el máximo valor total que se podía obtener al realizar la sumatorio del valor de las 10 papilas anteriores fue de 30 que se asumió como 100%. Para la obtención del **porcentaje de AG** de cada uno de los pacientes se realizó una regla de 3 en función del valor de AG del sumatorio de cada una de las papilas en cada uno de los casos.

Se consideró que existía **AG** cuando se obtenía un resultado mayor que 0. Se consideró severidad de **AG clínicamente significativo** cuando el AG fue de un 30% o más.

A su vez se **categorizó el AG** en función de su porcentaje para hacerlo más visual en:

- **<30**, AG leve.

- **30-60**, AG moderado.
- **>60**, AG severo.

El AG fue evaluado por dos examinadores (GH, LA), como hemos comentado anteriormente, en fotografías. El sesgo fue prevenido mediante el cegado de los dos examinadores respecto al grupo al que los pacientes pertenecían y evitando la repetición de mediciones en las fotografías de los pacientes. Las fotografías del 10% de los pacientes del estudio fueron seleccionadas previamente para el análisis del nivel de AG para evaluar la calibración intra e interexaminador, siendo elegidas mediante una tabla de números randomizados.

4.3.4 Determinación del índice de placa

La presencia de placa dental se midió mediante una modificación del índice de *Silness & Loe, 1964*(140). Este índice mide el grosor de la placa depositada sobre la superficie del borde gingival de todos los dientes presentes en la boca. Se determina pasando un explorador sobre la superficie dentaria y examinando la punta de la sonda en busca de placa.

En nuestro caso sólo fue medido en las caras vestibulares de los 12 dientes anteriores de cada paciente por la persona que exploraba a cada uno de los pacientes (RMLP, ECG). En cada uno de los dientes se exploraron las unidades gingivales vestibular, mesial y distal. A cada unidad se le asignó un código según los siguientes criterios:

- **0**, No hay placa en la zona gingival.
- **1**, Hay una película fina de placa que se adhiere al margen gingival libre y a la zona adyacente del diente. La placa sólo puede ser reconocida pasando una sonda a través de la superficie dental.
- **2**, Acumulación moderada de depósitos blandos dentro de la bolsa gingival, sobre el margen gingival y/o adyacente a la superficie dental. Se reconoce a simple vista.

- 3, Abundancia de material blando, grueso de 1-2mm desde la bolsa gingival y/o sobre el margen gingival y la superficie dentaria adyacente.

Para calcular el índice se realizó el sumatorio del valor cada unidad gingival y se dividió entre el número de unidades gingivales exploradas (36 unidades). La puntuación máxima del índice es de 3.

4.3.5 Clasificación de la muestra

Como hemos comentado anteriormente, los pacientes se dividieron en tres grupos:

1. Pacientes trasplantados renales medicados con Tcr (**grupo Tcr**).
2. Pacientes trasplantados renales medicados con Tcr y BCC (**grupo Tcr + BCC**).
3. Pacientes no trasplantados que no reciben fármacos asociados a AG (**GC**).

4.3.6 Diseño Estadístico

El estudio estadístico de las diferentes variables fue realizado por RMLP mediante el uso del programa SPSS para Macintosh (versión 22, SPSS Inc., Chicago IL, USA).

Se realizó un **análisis descriptivo** de las diferentes variables estudiadas, que permite resumir los datos y obtener características generales de las variables de estudio. Las variables categóricas se muestran en número y porcentaje. Las variables cuantitativas se muestran mediante la media \pm Desviación Estándar (DE).

Para realizar el **análisis inferencial** del estudio de prevalencia y severidad de AG se utilizaron las siguientes pruebas estadísticas:

- **Tablas de contingencia, prueba de Chi-cuadrado**, que nos permitió estudiar la relación entre dos variables categóricas. Si el número de pacientes en uno de los grupos era <5 se utilizó el **test exacto de Fisher**. Se consideraron resultados estadísticamente significativos aquellos valores en los que la $p \leq 0,05$ (diferencia estadísticamente significativa al 95%).
- Para analizar posibles diferencias respecto a una variable cuantitativa en los 3 grupos de estudio (Tcr, Tcr+BCC y GC) se utilizó la **prueba de Kruskal-Wallis** para muestras independientes. Se utilizó este método no paramétrico porque no todas las variables cumplían la normalidad al analizarlas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Se consideraron resultados estadísticamente significativos aquellos valores en los que la $p \leq 0,05$ (diferencia estadísticamente significativa al 95%).
- Cuando se analizaron diferencias respecto a una variable cuantitativa en 2 grupos de estudio se utilizó la prueba **U-Mann Whitney** para muestras independientes. Se utilizó un método no paramétrico por la misma razón anterior. La significación fue considerada cuando $p \leq 0,05$.

También se realizaron **pruebas de regresión logística**, que es un análisis multivariante, para poder estudiar simultáneamente dos o más variables. Esta prueba se utilizó para identificar aquellas variables predictoras o explicativas más importantes y su orden de importancia en la aparición de AG. Sólo se introdujeron como variables predictoras en este test aquellas variables que habían dado al menos un nivel de significación de 0,05 al ser contrastadas individualmente con la aparición de AG.

De la prueba de regresión logística se obtiene la probabilidad de respuesta del suceso estudiado, en nuestro caso la presencia AG. Se obtuvo la **odds ratio (OR)** del suceso o respuesta para cada una de las variables incluidas en el modelo, que es el cociente que existe entre la probabilidad de que ocurra un suceso (en función de una variable estudiada) dividido por la probabilidad de que no ocurra. En nuestro caso, se mostrará la OR del suceso para cada una de las pruebas de regresión

logística realizadas, su intervalo de confianza y su significación estadística para cada una de las variables incluidas en el modelo.

5. RESULTADOS

5.1 DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA

De un grupo inicial de 551 TR que aceptaron ser explorados por una odontóloga (EC o RMLP), se seleccionaron 331 TR que estaban medicados con Tcr. De estos 331 TR sólo 211 pacientes cumplían los criterios de inclusión anteriormente comentados. De los pacientes que recibían Tcr incluidos para el estudio 121 estaban medicados con Tcr y no recibían BCC para el control de la hipertensión (**grupo Tcr**) y 90 pacientes recibían Tcr y BCC (**grupo Tcr+BCC**).

Además se seleccionó un GC que no estaba medicado con inmunosupresores ni con BCC. De un conjunto inicial de 420 pacientes, 211 pacientes cumplían los criterios de inclusión para formar parte del GC (**grupo GC**).

5.2 RESULTADOS DE LA ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA Y LA ESTADÍSTICA INFERENCIAL DE LAS VARIABLES COMUNES EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO

En la Tabla 7 podemos observar de forma resumida las variables epidemiológicas recogidas que son comunes a los tres grupos de estudio. No se encontraron diferencias significativas en cuanto de edad, sexo, consumo de tabaco, cantidad de tabaco consumido e índice de placa entre los 3 grupos de estudio.

Sin embargo, en los grupos de pacientes trasplantados, el número de diabéticos fue mayor de forma estadísticamente significativa, tanto en el grupo Tcr+BCC como en el grupo Tcr había más diabéticos, sobre todo tipo 1.

	Tcr n=121	Tcr+BCC n=90	GC n=211	p
Edad	49,34±11,81	52,53±12,50	52,70±16,87	0,74 ¹
Sexo				0,11 ²
<i>Hombre</i>	60 (49,6%)	57 (63,3%)	110 (52,1%)	
<i>Mujer</i>	61 (50,4%)	33 (36,7%)	101 (47,9%)	
Diabetes				0,0001 ²
<i>Tipo 1</i>	23 (19%)	14 (15,6%)	3 (1,4%)	
<i>Tipo 2</i>	5 (4,1%)	9 (10%)	7 (3,3%)	
Fumadores	26 (21,5%)	25 (27,8%)	51 (24,2%)	0,57 ²
Dosis tabaco	2,55±6,21	3,98±7,34	3,91±8,98	0,27 ¹
Indice de Placa	0,21±0,42	0,22±0,35	0,21±0,45	0,13 ¹

Tabla 7. Estadística Descriptiva de las variables demográficas comunes a los tres grupos de Estudio

¹Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes

²Chi-cuadrado de Pearson

5.3 RESULTADOS DE LA ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA Y LA ESTADÍSTICA INFERENCIAL DE LAS VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS, RELATIVAS AL TRASPLANTE Y FARMACOLÓGICAS DE LOS PACIENTES MEDICADOS CON TACROLIMUS

En la Tabla 8 podemos observar las características y diferencias demográficas y farmacológicas comunes a los grupos de trasplantados renales Tcr y Tcr+BCC.

Los dos grupos de pacientes medicados con Tcr eran semejantes en todas las variables excepto en las variables tiempo desde el trasplante y concentración en sangre de MMF. Los pacientes trasplantados medicados con Tcr llevaban más meses trasplantados, de forma estadísticamente significativa que los pacientes del grupo Tcr+BCC (51,92±37,49 vs 44,64±38,94 meses). También los pacientes del grupo Tcr que recibían además el inmunosupresor MMF tenían concentraciones en sangre mayores estadísticamente de MMF que los de grupo Tcr+BCC (2,72±2,34 vs 1,81±1,51).

	Tcr n=121	Tcr+BCC n=90	p
Edad	49,34±11,81	52,53±12,50	0,06 ⁴
Sexo			0,48 ²
Hombre	60 (49,6%)	57 (63,3%)	
Mujer	61 (50,4%)	33 (36,7%)	
Diabetes			0,22 ²
Tipo 1	23 (19%)	14 (15,6%)	
Tipo 2	5 (4,1%)	9 (10%)	
Fumadores	26 (21,5%)	25 (27,8%)	0,29 ²
Tiempo desde el trasplante (meses)	51,92±37,49	44,64±38,94	0,031 ⁴
Causa del trasplante			0,15 ²
IRC por nefropatía diabética	21 (17,4%)	10 (11,1%)	
IRC por poliquistosis	15 (12,4%)	11 (12,2%)	
IRC por nefropatía IgA	12 (9,9%)	12 (13,3%)	
IRC por glomerulonefritis	11 (9,1%)	12 (13,3%)	
IRC por nefropatía intersticial	11 (9,1%)	4 (4,4%)	
IRC por nefroangiosclerosis	6 (5%)	4 (4,4%)	
Otras causas	45 (37,1%)	37 (41,3%)	
Tratamiento inmunosupresor:			0,47 ²
Pred+Tcr+MMF	80 (66,2%)	54 (60%)	
Pred+Tcr	13 (10,7%)	9 (10%)	
Pred+Tcr+Aza	10 (8,3%)	8 (8,9%)	
Tcr+MMF	5 (4,1%)	11 (12,2%)	
Tcr	5 (4,1%)	2 (2,2%)	
Pred+Tcr+SIR	5 (4,1%)	3 (3,3%)	
Pred+Tcr+EVE	2 (1,7%)	2 (2,2%)	
Tcr+SIR	0	1 (1,1%)	
Tcr+EVE	1 (0,8%)	0	
Tipo de Tcr:			0,45 ³
Prograf	108 (90%)	78 (86,7%)	
Advagraf	12 (10%)	12 (13,3%)	
Número de trasplantes recibidos:			0,1 ²
1	105 (86,8%)	84 (93,3%)	
2	16 (13,2%)	6 (6,7%)	
Dosis prednisona	4,93±3,93	5,56±4,66	0,16 ⁴
Dosis Tcr	4,74±2,55	5,10±2,62	0,39 ⁴
Dosis MMF	857,68±345,21	855,23±384,06	0,70 ⁴
Dosis Sirolimus	2,22±1,43	3±1,41	0,46 ⁴
Dosis Everolimus	1,25±0,43	1,75±0	0,40 ⁴
Concentración en sangre de Tcr	8,39±3,24	7,88±2,12	0,37 ⁴
Concentración en sangre de MMF	2,72±2,34	1,81±1,51	0,024 ⁴
Concentración en sangre de Sirolimus	7,72±4,21	6,47±0,94	0,89 ⁴
Concentración en sangre de Everolimus	2,20±0,005	6,60±0,0001	1 ⁴
Nivel de Creatinina	1,41±0,54	1,68±2,41	0,63 ⁴
Indice de placa	0,21±0,42	0,22±0,35	0,24 ⁴

Tabla 8. Estadística Descriptiva de las variables demográficas y farmacológicas de los grupos Tcr y Tcr+BCC

²Chi-cuadrado de Pearson

³Test exacto de Fisher

⁴Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes

5.4 RESULTADOS DE LA ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE LAS VARIABLES ESPECÍFICAS DEL GRUPO Tcr+BCC

En el grupo Tcr+BCC los pacientes recibían diferentes tipos de BCC (Tabla 9): amlodipino, nifedipino, manidipino y lercanidipino. El amlodipino fue el BCC más frecuentemente utilizado (82,2%), la dosis de amlodipino que recibían los pacientes al día varió entre 5 y 20 mg (dosis media $7,5 \pm 3,81$ mg). En el resto de los BCC la dosis utilizada fue idéntica en todos los pacientes que utilizaban cada una de las medicaciones.

Tipo BCC	n (%)	Dosis media (mg)
Amlodipino	n=74 (82,2%)	$7,5 \pm 3,81$
Nifedipino	n=9 (10%)	30
Manidipino	n=6 (6,7%)	10
Lercanidipino	n=1 (1,1%)	10

Tabla 9. Tipos y dosis de BCC utilizados en el grupo Tcr+BCC

5.5 RESULTADOS DE LA ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA Y LA ESTADÍSTICA INFERENCIAL DE LA PREVALENCIA Y SEVERIDAD DE AG EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO

La concordancia intra e interexaminador respecto a la valoración de la presencia y severidad de AG mostró una concordancia en los resultados del análisis del 86% y 83% respectivamente, como podemos ver en la Tabla 10, donde también se observa si el error fue $>0\%$ - $\leq 5\%$ y $>5\%$.

Error	Intraexaminador(%)	Interexaminador (%)
0	86%	83%
$>0\%$ - $\leq 5\%$	12%	14%
$>5\%$	2%	3%

Tabla 10. Análisis de concordancia intra e interexaminador de la valoración de AG

Al estudiar la prevalencia y severidad de AG de forma categorizada y cuantitativa (en porcentaje) en los tres grupos de pacientes Tcr, Tcr+BCC y GC se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 11). La presencia de AG fue mayor en el grupo de trasplantados que recibía Tcr y BCC (64,4%), seguida de los pacientes que recibían Tcr (39,7%) y el GC (35,1%) $p=0,0001$. El grado medio de AG en porcentaje también fue mayor en el grupo que recibía Tcr+BCC, seguido del grupo de Tcr y del GC ($p=0,0001$).

El AG fue clínicamente significativo en un 35,5% de los pacientes del grupo Tcr+BCC, sin embargo en el grupo medicado sólo con Tcr y el GC fueron menores 11,6% y 6,7%, respectivamente ($p=0,0001$). Los mismos resultados obtuvimos al categorizar el % de AG, la severidad era mayor en el grupo Tcr+BCC obteniendo niveles de significación de $p=0,0001$.

	Tcr n=121	Tcr+BCC n=90	GC n=211	p
Presencia de AG	48 (39,7%)	58 (64,4%)	74 (35,1%)	0,0001 ²
AG≥30% (clínicamente significativo)	14 (11,6%)	32 (35,5%)	14 (6,7%)	0,0001 ²
Grado AG (%) medio	7,86±14,12	19,48±22,82	5,74±11,30	0,0001 ¹
Categorización AG:				0,0001 ²
• <30	34 (28,1%)	26 (28,9%)	60 (28,4%)	
• 30 - 60	14 (11,6%)	22 (24,4%)	13 (6,2%)	
• >60	0	10 (11,1%)	1 (0,5%)	

Tabla 11. Prevalencia y severidad de AG en los tres grupos de estudio

¹Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes

²Chi-cuadrado de Pearson

No se encontraron diferencias significativas al comparar de forma separada la presencia y severidad de AG en el grupo Tcr y GC. No hubo diferencias significativas para la prevalencia de AG ($p=0,40$; prueba Chi-cuadrado de Pearson), la presencia de AG de forma clínicamente significativa ($p=0,147$; prueba Chi-cuadrado de Pearson), el porcentaje medio de AG ($p=0,297$; prueba U de Mann-Whitney) y la severidad de AG de forma categorizada ($p=0,31$; prueba Chi-cuadrado de Pearson).

La prevalencia y severidad de AG fue mayor estadísticamente al comparar de forma separada la presencia y severidad de AG en el grupo Tcr+BCC y GC. Existieron diferencias significativas para la prevalencia de AG ($p=0,0001$; prueba Chi-cuadrado de Pearson), la presencia de AG de forma clínicamente significativa ($p=0,0001$; prueba Chi-cuadrado de Pearson), el porcentaje medio de AG ($p=0,0001$; prueba U de Mann-Whitney) y la severidad de AG de forma categorizada ($p=0,0001$; prueba chi-cuadrado de Pearson).

Del mismo modo obtuvimos diferencias significativas al comparar de forma separada la prevalencia y severidad de AG en el grupo Tcr y Tcr+BCC. Hubo diferencias significativas para la prevalencia de AG ($p=0,0001$; prueba Chi-cuadrado de Pearson), la presencia de AG de forma clínicamente significativa ($p=0,0001$; prueba Chi-cuadrado de Pearson), el porcentaje medio de AG ($p=0,0001$; prueba U de Mann-Whitney) y la severidad de AG de forma categorizada ($p=0,0001$; prueba Chi-cuadrado de Pearson).

Si nos centramos en el grupo medicado con Tcr+BCC podemos observar en la siguiente tabla 12 como la prevalencia no está relacionada con el BCC utilizado. Sin embargo, la severidad del AG si varía en función del BCC empleado. La mayor severidad se encontró en el grupo medicado con lercanidipino, seguido del manidipino, amlodipino y nifedipino. De todos modos la muestra en todos los grupos de BCC fue escasa excepto en el grupo de amlodipino.

	Nifedipino n=9	Amlodipino N=74	Manidipino n=6	Lercanidipino n=1	p
Presencia de AG	5 (55,6%)	46 (74%)	6 (100%)	1 (100%)	0,23 ²
AG≥30% (clínicamente significativo)	1 (11,1%)	24 (32,4%)	6 (100%)	1 (100%)	0,002 ²
Grado AG (%) medio	7,77±10,66	18,15±22,60	48,30±13,32	50	0,007 ¹
Categorización AG:					0,049 ²
• <30	4 (44,4%)	22 (29,7%)	0	0	
• 30 - 60	1 (11,1%)	16 (21,6%)	4 (66,7%)	1 (100%)	
• >60	0	8 (10,8%)	2 (33,3%)	0	

Tabla 12. Prevalencia y severidad de AG en el grupo Tcr+BCC en relación al BCC utilizado

¹Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes

²Chi-cuadrado de Pearson

5.6 RESULTADOS DEL ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE EN FUNCIÓN DE LA PREVALENCIA DE AG DE LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS COMUNES RECOGIDAS EN LA MUESTRA TOTAL

En la siguiente tabla 13 se puede observar la relación entre la presencia de AG y las diferentes variables demográficas y clínicas comunes recogidas para la muestra total: GC, grupo Tcr+BCC y grupo Tcr (n=422).

Como podemos observar el análisis univariante entre la presencia de AG y las diferentes variables muestra que existe una relación significativa entre sufrir AG y el uso de Tcr (p=0,002), el uso de BCC (0,0001) y un mayor índice de placa (0,0001).

	AG+ n=180	AG- n=242	p
Edad	52,70±14,31	50,96±15,02	0,18 ⁴
Sexo			0,93 ²
<i>Hombre</i>	93 (51,7%)	126 (52,1%)	
<i>Mujer</i>	87 (48,3%)	116 (47,9%)	
Diabetes			0,78 ²
<i>Tipo 1</i>	15 (8,3%)	25 (10,3%)	
<i>Tipo 2</i>	9 (5%)	12 (5%)	
Fumadores	42 (23,3%)	60 (24,8%)	0,73 ²
Dosis tabaco	3,06±6,69	3,88±8,76	0,64 ⁴
Uso Tcr	106 (58,9%)	105 (43,4%)	0,002 ²
Uso BCC	58 (32,2%)	32 (13,2%)	0,0001 ²
Índice de placa	0,48±0,54	0,02±0,04	0,0001 ⁴

Tabla 13. Análisis univariante en función de la presencia de AG y las diferentes variables demográficas y clínicas en el total de los pacientes del estudio (Suma del GC, grupo Tcr y grupo Tcr+BCC)

⁴Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes

²Chi-cuadrado de Pearson

Para explorar la asociación entre la presencia de AG y las diferentes variables seleccionadas (p menor o igual 0,05), se realizó un análisis multivariante, para ello se utilizó una prueba de regresión logística. Se incluyeron en el modelo las variables que fueron predictoras de forma univariante ($p \leq 0,05$). El modelo final incluyó el uso de Tcr, el uso de BCC y el índice de placa.

La tabla 14 muestra las odds ratio (OR) y los intervalos de confianza al 95% del resultado final del modelo de regresión logística. El modelo de regresión logística multivariante muestra que la aparición de AG en esta muestra se asocia significativamente al uso de BCC y al índice de placa, pero no está asociado de forma significativa con el uso de Tcr. El uso de BCC aumenta el riesgo de sufrir AG en 4,30 veces en relación al paciente que no toma BCC. La placa también aumenta el riesgo de sufrir AG en función de la fórmula descrita.

Variables	OR	95%CI	p
<i>Uso Tcr</i>	1,47	0,71-3,03	0,30
<i>Uso BCC</i>	4,30	1,90-9,78	0,001
<i>Indice de Placa</i>	7,81E+11,06	1,60E+9-3,81E+14	0,0001

Tabla 14. Odds ratio (OR) e intervalos de confianza (IC) al 95% del resultado final del modelo de regresión logística de la aparición de AG en la muestra total del estudio.

E, Exposición, valor del índice de placa

5.7 RESULTADOS DEL ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE EN FUNCIÓN DE LA PREVALENCIA DE AG DE LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS Y DE LABORATORIO RECOGIDAS EN EL GRUPO DE TRASPLANTADOS RENALES MEDICADOS CON TACROLIMUS

En la siguiente tabla 15 se puede observar la relación entre la presencia de AG y las diferentes variables demográficas, clínicas y de laboratorio recogidas en el grupo de pacientes trasplantados medicados con Tcr (n=211).

Como podemos observar el análisis univariante entre la presencia de AG y las diferentes variables muestra una relación significativa entre sufrir AG y mayor tiempo desde el trasplante ($p=0,034$), el uso de BCC (0,0001) y el mayor índice de placa (0,001).

	AG+ n=106	AG- n=105	p
Edad	52,19±12,50	49,20±11,72	0,82 ⁴
Sexo			0,94 ²
Hombre	61 (57,5%)	61 (58,1%)	
Mujer	45 (42,5%)	44 (41,9%)	
Diabetes			0,42 ²
Tipo 1	15 (14,2%)	22 (21%)	
Tipo 2	7 (6,6%)	7 (6,7%)	
Fumadores	30 (28,3%)	21 (20%)	0,16 ²
Dosis tabaco	3,82±7,30	2,49±6,08	0,15 ⁴
Tiempo desde el trasplante (meses)	57,24±46,04	40,30±25,67	0,034 ⁴
Uso de BCC	58 (54,7%)	32 (30,5%)	0,0001 ²
Número de trasplantes recibidos:			0,31 ²
1	97 (91,5%)	92 (87,6%)	
2	9 (8,5%)	13 (12,4%)	
Dosis prednisona	5,36±4,61	5,03±3,94	0,87 ⁴
Dosis Tcr	5,14±2,68	4,65±2,47	0,15 ⁴
Dosis MMF	857,68±345,21	855,23±384,06	0,10 ⁴
Dosis Sirolimus	2,06±1,21	3,31±1,60	0,15 ⁴
Nivel de Creatinina en sangre	1,64±2,22	1,41±0,59	0,65 ⁴
Concentración en sangre de Tcr	8,07±2,31	8,27±3,27	0,84 ⁴
Concentración en sangre de MMF	2,15±1,96	2,45±2,13	0,07 ⁴
Concentración en sangre de Sirolimus	6,83±2,95	7,90±3,68	1 ⁴
Concentración en sangre de Everolimus	2,20±0,005	6,60±0,0001	1 ⁴
Dosis de Amlodipino	7,83±4,03	6,96±3,42	0,32 ⁴
Índice de placa	0,41±0,47	0,21±0,39	0,001 ⁴

Tabla 15. Análisis univariante en función de la presencia de AG y las diferentes variables demográficas, clínicas y de laboratorio en el total de los pacientes trasplantados medicados con Tcr.

⁴Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes

²Chi-cuadrado de Pearson

Para explorar la asociación entre la presencia de AG y las diferentes variables seleccionadas, se realizó un análisis multivariante, para ello se utilizó la regresión logística. Al igual que en el apartado anterior, se incluyeron en el modelo las variables que fueron predictoras de forma univariante con una significación $p < 0,05$. El modelo final incluyó el uso de BCC, el tiempo desde el trasplante y el índice de placa.

La tabla 16 muestra las odds ratio (OR) y los intervalos de confianza al 95% del resultado final del modelo de regresión logística. El modelo de regresión logística muestra que la aparición de AG en esta muestra se asocia significativamente al uso de BCC y al mayor índice de placa. El uso de BCC en trasplantados renales

medicados con Tcr aumenta el riesgo de sufrir AG en 5,50 veces en relación al paciente que no toma BCC. El mayor índice de placa aumenta el riesgo de sufrir AG en función de la fórmula descrita.

Variables	OR	95%CI	p
<i>Uso BCC</i>	5,50	2,10-14,36	0,001
<i>Tiempo desde el trasplante</i>	0,99	0,98-1,01	0,62
<i>Índice de placa</i>	2,186E+15	4,882E+10-9,789E+19	0,0001

Tabla 16. Odds ratio (OR) e intervalos de confianza (IC) al 95% del resultado final del modelo de regresión logística de la aparición de AG en la muestra de trasplantados renales medicados con Tcr.

E, Exposición, valor del índice de placa

6. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

El trasplante renal es el mejor tratamiento para aquellos pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada terminal e irreversible. Hoy en día se considera una técnica rutinaria que salva y mejora la calidad de vida de muchos pacientes (6, 64, 141).

Para evitar el rechazo del órgano trasplantado se han utilizado diferentes agentes inmunosupresores. La introducción clínica de los inhibidores de la calcineurina como la CsA en los años 80 y del Tcr en los años 90 ha disminuido drásticamente las tasas de rechazo agudo en los pacientes trasplantados de órgano sólido. Actualmente la mayoría de trasplantados renales reciben Tcr, en lugar de CsA. El Tcr y la CsA, a pesar de haber mejorado el éxito de los trasplantes, producen nefrotoxicidad con el paso del tiempo (142). La ciencia intenta descubrir y mejorar los tratamientos inmunosupresores para aumentar la supervivencia a largo plazo y reducir los efectos adversos. De hecho, hoy en día se utilizan otros fármacos combinados, con la CsA y el Tcr, como los inhibidores del mTOR (Sir y Eve) que han reducido la aparición de tumores *de novo*, y otros agentes antiproliferativos como el MMF, que reducen los efectos nefrotóxicos (62, 64, 142, 143).

El **AG de tipo farmacológico** es un efecto adverso caracterizado por un aumento del tamaño de la encía, fundamentalmente en su porción libre. El AG producido por medicamentos se produce frecuentemente por el uso de fármacos como la fenitoina, la CsA, los BCC y según algunos autores por Tcr (63, 67, 68, 123, 144-147). Además del AG producido por fármacos, existen también otras formas de AG que tienen un origen inflamatorio, tumoral, hereditario e idiopático (100, 106, 147).

La patogénesis del AG inducido por medicamentos hoy en día no está del todo clara. Se han implicado numerosos factores en su etiología pero su mecanismo exacto todavía no es conocido. La edad, el sexo, las dosis de los fármacos, la presencia de placa dental, los niveles en sangre de los inmunosupresores (CsA y

Tcr), la duración del tratamiento y diferentes fenotipos genéticos se han asociado con la prevalencia y severidad de AG, obteniendo resultados contradictorios (2, 28, 35, 37, 44, 51, 54, 64, 101, 102).

El AG es un efecto adverso frecuente en pacientes trasplantados de órgano sólido. La **prevalencia de AG** entre pacientes trasplantados renales, independientemente de tratamiento inmunosupresor administrado varía entre 34-47% (64, 67, 68). El AG produce alteraciones estéticas desagradables para los pacientes disminuyendo su calidad de vida. Además, dificulta la higiene, aumentando el riesgo de infección y otras complicaciones inflamatorias. En muchos de estos casos, se realizan tratamientos de control de placa, y a veces tratamientos quirúrgicos como la gingivectomía, pero el AG recidiva con frecuencia (148). Hoy en día se sabe que el mejor tratamiento del AG fármaco-inducido es la sustitución del fármaco asociado a AG por otro que no produzca este efecto adverso (2, 45, 55, 79, 80, 85, 112, 113, 149, 150), pero no todos los profesionales médicos están a favor de realizar estos cambios en pacientes con un trasplante renal estable (100, 151).

El AG producido por la CsA, utilizada con frecuencia en trasplantados en la pasada década, está muy bien documentado bibliográficamente. Existen diferentes estudios que han asociado la aparición de AG con la utilización de la CsA, asociada o no a otros fármacos también relacionados con AG como son los BCC, y otros factores de riesgo como la inflamación gingival, que parece influir en la aparición y severidad de AG. Los niveles generales de prevalencia de AG asociados a CsA varían entre el 2-81%. (35, 63, 67, 68, 102, 107, 123).

El Tcr es un inmunosupresor usado como tratamiento, normalmente asociado a otros fármacos inmunosupresores, para prevenir el rechazo en trasplantados renales. El Tcr está sustituyendo a la CsA debido a que es un inmunosupresor más potente, que se ha visto superior para mejorar la supervivencia del paciente y prevenir el rechazo del injerto, aunque incrementa el riesgo de sufrir diabetes (20). De hecho, en la muestra estudiada para este trabajo hemos podido observar como el número de diabéticos en el grupo medicado con Tcr era significativamente mayor que en el GC, probablemente entre otras causas a este efecto adverso asociado al Tcr.

En la literatura existen también trabajos que han intentado relacionar el uso de Tcr con la aparición de AG, estos estudios han obtenido resultados controvertidos. Algunos de estos trabajos no han podido demostrar la asociación de este fármaco con la aparición de AG (55, 68, 69). Mientras que existen otros estudios que han mostrado una baja prevalencia y severidad de AG cuando se comparan con tratamientos asociados a CsA (63, 67, 123).

Como hemos comentado, la prevalencia y severidad de AG asociado al uso de Tcr se ha comparado con otros regímenes de inmunosupresión como la CsA y el Sir (63, 64, 67, 123). Cuando el AG se evalúa en función del agente inmunosupresor específico utilizado en los trasplantados, la prevalencia varía significativamente siendo mayor en los pacientes trasplantados medicados con CsA que en los pacientes medicados con Tcr (35, 58, 63, 66-68, 145). La prevalencia de AG en pacientes medicados con CsA, como vimos anteriormente, varía del 2-81% (2, 35, 63, 67, 68, 123, 144-146) y sin embargo en pacientes medicados con Tcr varía entre el 0-30% (34, 35, 38, 63, 66, 69, 123). En pacientes medicados con Sir la prevalencia es menor, de 15,6% (64).

Revisando las diferentes publicaciones existentes acerca del tema, nunca antes se había comparado la prevalencia y severidad de AG de los pacientes medicados con Tcr con la prevalencia y severidad de AG de un GC no trasplantado que no recibiera fármacos asociados a AG. Por tanto, a nuestro conocer este es el primer estudio al respecto. Existe un trabajo de *Helenius-Hietala et al, 2014 (81)* que compara el AG y otras alteraciones orales entre diferentes protocolos de inmunosupresión en trasplantados hepáticos y un GC, pero en este trabajo no se especifica en su material y método el índice y el método para valorar el AG y si los pacientes control estaban medicados con otros fármacos no asociados a AG. Del mismo modo, no se especifica si los pacientes que toman Tcr toman además BCC.

En nuestro estudio la prevalencia de AG en pacientes medicados con Tcr fue mayor que en los anteriores trabajos (38, 63, 64, 66, 69, 123) variando desde el 39,7% en pacientes medicados exclusivamente con Tcr al 64,4% en los pacientes medicados con Tcr y BCC. Encontramos también como la prevalencia de AG es similar entre el grupo medicado con Tcr y el GC, cuya prevalencia de AG fue del

35,1%, mayor que en los pacientes medicados con Sir (inmunosupresor no asociado a AG) del estudio de *Cota et al, 2010* (64). Sin embargo el AG del grupo medicado con Tcr y BCC fue estadísticamente mayor que en el GC. El análisis univariante en la muestra total mostró una relación entre sufrir AG (en la totalidad de los pacientes) y el uso de Tcr, pero en el análisis multivariante, cuando se consideran de forma global todas las variables el uso de Tcr no fue significativo. Por lo que, según los resultados de nuestro estudio, parece que la mayor prevalencia de AG en los pacientes trasplantados renales medicados con Tcr no se debe al uso de Tcr, si no a su asociación con BCC y al acúmulo de placa.

Aunque la prevalencia de AG fue mayor que los estudios anteriores (2, 38, 63, 64, 66, 69, 123), hay que destacar que sólo el 11,6% de los pacientes medicados con Tcr y el 6,7% de los pacientes del GC sufrían AG clínicamente significativo, que es aquel en que son necesarias otras medidas de tratamiento aparte del tratamiento básico periodontal para mejorar el caso, según estudios previos (35, 58, 63, 67, 68, 123, 145, 146). Sin embargo, en los pacientes medicados con Tcr y BCC el AG clínicamente significativo fue del 35,5%.

El presente estudio determina la prevalencia y severidad de AG usando el AG presente en las papilas vestibulares entre caninos superiores e inferiores en fotografías orales realizadas a los pacientes. A pesar de que existen índices más completos para evaluar el AG, como el de *Seymour y cols. 1985* (47), el índice usado para realizar este estudio y otros estudios similares consideramos que es un buen índice para realizar estudios comparativos. El índice para valorar el AG utilizado en este trabajo ha sido el de *Ellis y cols, 2001* (109), que es una modificación del índice de AG de *Harris y Ewart* (108) y que valora el AG en fotografías bucales de los pacientes. Este índice es adecuado, para poder valorar el AG cuando no se dispone de un equipo dental adecuado para poder realizar una exploración periodontal cuidadosa, como fue nuestro caso. Ya que la derivación de los pacientes a la facultad de Odontología hace que muchos pacientes no quieran colaborar en el estudio. Además, cabe destacar que la evaluación posterior en las imágenes del AG por especialistas que no conocieran qué medicación recibían los pacientes evitaba un sesgo importante. En la mayoría de los trabajos, al igual que en nuestro caso se mide

el AG en los 12 dientes anteriores (2, 35, 38, 63, 64, 123). Pero en estos trabajos realizados por el mismo equipo Brasileño (2, 35, 38, 63, 64, 123) miden valores de 0-5 en cada papila (de 0-3 en horizontal) y vertical (0-2) por vestibular y por lingual-palatino (20 papilas). El AG es menor en las caras palatinas (58) que en las caras vestibulares, esto puede haber hecho que nuestro índice que mide sólo el AG en las caras vestibulares diera valores mayores de prevalencia y severidad de AG.

No está claro cuál es el mejor modo de medir la presencia de AG, todos los métodos, de momento presentan dificultades y una forma subjetiva de medir los resultados. En muchos de los estudios (2, 35, 38, 63, 64, 123), se considera como AG clínicamente significativo aquel que es mayor de 30%, aunque se considera prevalencia positiva aquella mayor de 0. Este tipo de valoración es útil para valorar el tratamiento de los pacientes, en estudios previos cuando era mayor de 30% se consideraba que el caso tenía un tratamiento quirúrgico (2, 35, 64) según lo establecido por *Thomason et al. 1993 (111)*. En otros casos se valora de 0-100%, que provee un valor cuantitativo apropiado y sensible para estudios epidemiológicos. Nosotros en nuestro trabajo hemos reflejado de estos dos modos el AG de los pacientes estudiados.

Del mismo modo que con la CsA, también se ha estudiado la influencia de **variables farmacológicas y periodontales en la aparición de AG** asociado con Tcr (2, 38, 63, 67). En estudios previos se ha sugerido que la prevalencia de AG podría estar relacionada con el tratamiento inmunosupresor principal, otros inmunosupresores asociados, la dosis diaria de inmunosupresores y el tiempo desde el trasplante (2, 63, 64, 66, 68, 106, 123).

La asociación del AG con diferentes variables farmacológicas ha mostrado diferentes resultados (2, 106). Según estudios previos, la **dosis y el nivel en sangre del inmunosupresor** principal no parece ser un predictor del AG según diferentes estudios (38, 63, 64, 91, 106, 152) y el perfil farmacocinético de los medicamentos tampoco está claro (2, 72, 106). A pesar de que se han encontrado algunas asociaciones significativas (2, 64, 66, 68). En este trabajo, no hemos encontrado

relación alguna entre las dosis y niveles en sangre de Tcr y otros inmunosupresores y la aparición de AG.

Algunos autores han demostrado como otros **agentes inmunosupresores asociados**, como la prednisona, el MMF, el sirolimus y la azatioprina, puede influir en la aparición de AG. Estos agentes tienen efecto antiinflamatorio y pueden influir en la disminución de la dosis de Tcr y enmascarar problemas periodontales como la gingivitis y periodontitis asociadas. De este modo, se cree que disminuirían la aparición y severidad de AG (106). En nuestro estudio no hemos encontrado relación alguna, en el análisis univariante y multivariante con el resto de variables relacionadas con otros agentes inmunosupresores utilizados aparte del Tcr: dosis de los diferentes fármacos inmunosupresores y en el caso del MMF, sirolimus y everolimus concentraciones en sangre.

La **edad y el sexo** son factores que afectan la prevalencia de AG. Según ciertos estudio los hombres sufren tres veces más AG por medicamentos que las mujeres (2, 31, 111, 135-137), sin embargo otros trabajos no han observado diferencias respecto al sexo (103). La edad está inversamente relacionada y los estudios muestran como los niños y adolescentes son más susceptibles al AG por medicamentos que los pacientes adultos (2, 26, 31, 103, 104, 138, 139). En nuestro estudio los tres grupos fueron similares en edad y sexo que evita diferencias relacionadas con este aspecto. Además todos los pacientes estudiados fueron mayores de 18 años. De todos modos, al realizar el análisis univariante y multivariante entre el presencia o no de AG en la totalidad de los pacientes estudiados no se encontraron diferencias significativas con la edad y el sexo que fueron muy similares en el grupo con AG y sin AG. Por tanto, los resultados de nuestro trabajo no muestran que la edad y el sexo influyan en la aparición de AG.

En el caso de la CsA, el AG suele aparecer de uno a tres meses **después de comenzar el tratamiento** (26, 92). El AG aumenta progresivamente durante algunos meses, llegando a estabilizarse después de seis meses a un año (26, 103, 153). Algunos autores han mostrado relación entre la severidad de AG y la duración de tratamiento con CsA y BCC (154, 155). Sin embargo, otros autores no han encontrado relación entre estas dos variables (120). En un estudio realizado por

nuestro equipo de trabajo (91) pudimos observar como los pacientes medicados más tiempo con CsA y BCC tenían una mayor prevalencia de AG que aquellos pacientes que llevaban menos tiempo medicados.

En el presente estudio, uno de los criterios de inclusión fue que los sujetos hubiesen recibido un trasplante renal al menos 12 meses antes, por tanto llevaban ese tiempo medicados con Tcr y con BCC, y según la información anterior el AG debería, si hubiese aparecido, estar estabilizado. En este trabajo el tiempo postrasplante fue mayor en los pacientes trasplantados medicados sólo con Tcr respecto al grupo Tcr+BCC ($51,92 \pm 37,49$ vs $44,64 \pm 38,94$ meses), sin embargo la prevalencia y severidad de AG fue menor en el grupo de pacientes medicados con Tcr respecto al grupo que recibía Tcr+BCC. Aunque el tiempo postrasplante influyó de forma univariante en la aparición de AG, al realizar el análisis multivariante el tiempo desde el trasplante no aumentó el riesgo de sufrir AG. Por tanto, en nuestro trabajo, el tiempo postrasplante o tiempo que lleva al paciente medicado con dichos fármacos no parece aumentar el riesgo de sufrir AG.

Algunas variables periodontales como la presencia de **placa dental** parece ayudar a la aparición de AG. De hecho, la presencia de placa se presenta como un co-factor en la etiología del AG según la última clasificación de las enfermedades periodontales (144). Existen estudios previos que han observado una asociación entre el mal control de placa y la consecuente inflamación gingival, y el AG (2, 31, 35, 38, 63, 68, 83, 106, 111, 123, 124). Sin embargo, también existen estudios que no encuentran dicha asociación (2, 72, 123, 125). En nuestro trabajo el índice de placa fue una variable predictora muy importante del AG, el índice de placa fue mayor en los pacientes con AG en el análisis multivariante en la muestra total de pacientes y en el grupo de trasplantados. La placa puede ser la causa o la consecuencia del AG, ya que el AG también limita el correcto cepillado y esto aumenta a su vez el índice de placa. Según otros trabajos para valorar correctamente este factor (35, 64, 123) es necesario utilizar también el índice de sangrado y contabilizar el porcentaje de papilas con sangrado bajo estimulación, ya que la calidad y no la cantidad de placa puede aumentar el riesgo de AG (120, 125). En este estudio debido a que no

teníamos acceso a estudiar al paciente en un sillón dental sólo utilizamos el índice de *Silness & Loe 1964 (140)* en los 12 dientes anteriores sólo en sus caras vestibulares. Lo ideal sería realizar un estudio periodontal completo a todos los pacientes trasplantados renales para evaluar correctamente como influye esta variable y cómo se relaciona con otras variables periodontales como el índice de sangrado y el resultado del cultivo periodontal.

Una variable estudiada muy importante en la aparición de AG en pacientes medicados con Tcr es la **exposición previa a CsA**. Muchos pacientes en los que se ha llevado un cambio de CsA a Tcr pueden tener un AG residual producido previamente por la CsA (25, 63, 64, 66, 80, 85, 113). Para evitar este factor de confusión en nuestro estudio sólo hemos incluido pacientes que fueran medicados con Tcr desde el trasplante y no hubiesen tomado previamente CsA.

Como vimos la hipertensión es una enfermedad frecuente en los pacientes trasplantados de riñón. En muchos casos los pacientes trasplantados renales que son hipertensos son medicados con **BCC**. Como vimos en la introducción, el uso de BCC se ha relacionado con la aparición de AG, pero no está también definida como en el caso de la CsA, ya que la mayoría de trabajos al respecto son acerca del nifedipino, poco usado actualmente, y existen casos clínicos diversos acerca de la producción de AG asociado a amlodipino y otros nuevos BCC. La prevalencia de AG producida por nifedipino varía entre el 6,3 y el 85% (2, 33, 52, 78, 88, 91, 96, 129, 131, 132, 156, 157), sin embargo la producida por amlodipino es menor y varía entre 1,7-3,3% (31, 133).

Los diferentes BCC, aunque tienen una estructura similar y son secuestrados en el fluido crevicular gingival, como la CsA, se diferencian entre ellos en su perfil fisicoquímico. Por ejemplo, el nifedipino es lipofílico y se disuelve fácilmente en las membranas celulares y el amlodipino, sin embargo, no es capaz de cruzar las membranas celulares sin un mecanismo activo debido a su polaridad. También se diferencian en su perfil farmacocinético, el amlodipino tiene una vida media larga y un gran volumen de distribución, y el nifedipino tiene una vida corta y un volumen de distribución pequeño, que obliga a dosificarlo varias veces al día. Esto implica que el nifedipino circule libremente en la sangre más tiempo y tienda a producir

pronunciados picos de nivel en plasma (2, 55, 86, 91). La lercarnidipina es un BCC de tercera generación que es altamente selectivo para el músculo liso vascular sin efectos inotrópicos negativos. Se ha encontrado en estudios preclínicos y clínicos como tiene algunos efectos protectores renales que claramente difieren de los BCC clásicos de dihidropiridina tales como nifedipino o amlodipino. Por lo tanto, puede representar una terapia prometedora para proporcionar protección renal en pacientes hipertensos solos o en combinación con bloqueantes del sistema renina-angiotensina.(158) Estas diferencias farmacológicas podrían dar lugar a que el AG por los diferentes BCC fuera diferente.

Existen estudios que han observado como el uso concomitante con CsA y BCC produce mayor prevalencia y severidad de AG. La prevalencia de AG en los pacientes que toman CsA y nifedipino varía entre 48-90.3% (27, 33, 88, 91, 94, 129, 130, 134, 156, 159-161). También existen trabajos que valoran el AG en pacientes medicados con CsA y amlodipino, la prevalencia en estos pacientes varía 58,1-72% (91, 96). Según algunos autores la prevalencia de AG en pacientes que toman CsA y nifedipino es mayor que en pacientes que toman CsA y amlodipino (91) y según otros autores es a la inversa (86).

En nuestro trabajo hemos observado como la prevalencia de AG es mayor en los pacientes que toman de forma concomitante Tcr con BCC. También observamos en el análisis multivariante como el uso de BCC era un factor de riesgo que aumentaba la probabilidad de sufrir AG. La asociación entre el uso de BCC y el AG en pacientes que toman Tcr también ha sido documentado por otros trabajos (31, 34, 35, 38, 55, 58, 60, 64-66, 86) que encontraron como los BCC juegan un papel fundamental en la aparición y severidad de AG.

En nuestro caso, al realizar el análisis multivariante encontramos, como el uso de BCC y no el uso de Tcr era un factor de riesgo del AG. El uso de BCC aumentó 4,30 el riesgo de sufrir AG en la muestra total, y en el grupo de trasplantados 5,50. También otros autores han observado como el AG en pacientes medicados con Tcr sólo se presentaba cuando se utilizaba de forma conjunta con BCC (49, 68, 69). Además, existen otros trabajos que muestran como los BCC se relacionaban de forma independiente con la aparición de AG (29, 31, 144). Por tanto, según los

resultados de nuestro trabajo y otros estudios previos nosotros creemos que el mayor AG en pacientes con Tcr respecto a un GC se debe al uso de BCC y no al uso de Tcr. El riesgo de AG en pacientes medicados con BCC aumenta considerablemente, por lo que habría que limitar el uso de estos antihipertensivos o cambiar esta medicación por otro antihipertensivo de otra clase siempre que sea posible.

En nuestro estudio observamos que los pacientes que tomaban Tcr y manidipino tenían una prevalencia del 100% de AG (6 pacientes), los que tomaban Tcr y amlodipino (74 pacientes) tenían una prevalencia del 74% y los que tomaban Tcr y nifedipino (9 pacientes) del 55,6%, también hubo un paciente que tomaba lecardipino y Tcr que también sufrió AG. Según estos resultados la prevalencias de AG en estos grupos es alta, y debido al bajo número de pacientes medicados con nifedipino, manidipino y lecardipino es difícil sacar conclusiones, aunque parece que los nuevos BCC (manidipino y lecardipino) se asocian a mayor prevalencia de AG. Del mismo modo sucede con la severidad que fue mayor en los pacientes tratados con manidipino, lecardipino que en los pacientes medicados con amlodipino y nifedipino siempre asociados a Tcr. Como hemos observado, en estudios previos de CsA asociada a BCC (80, 86, 91), no existe un acuerdo al respecto de qué BCC produce más prevalencia de AG. Los resultados de *James y cols 2000* (86), estarían en concordancia con los resultados de este trabajo, el amlodipino produce mayor AG que el nifedipino, aunque el agente inmunosupresor principal en el estudio de James y cols. y en el presente trabajo son diferentes (CsA vs. Tcr).

En nuestro trabajo no hemos encontrado relación entre la dosis de amlodipino y la presencia de AG. En el resto de BCC no pudo estudiarse ya que la dosis era la misma en todos los pacientes. No hemos encontrado trabajos al respecto para comparar estos resultados.

La mayor parte de estudios acerca del **tratamiento** del AG han sido realizados en pacientes medicados con CsA. El tratamiento del AG en los pacientes trasplantados es un tratamiento combinado ([Brown et al, 2015](#))(51). El tratamiento del AG incluye la eliminación de factores locales con ayuda de un programa intenso de control de placa, enjuagues de Clorhexidina al 0,12 % y un tratamiento

periodontal regular de raspado y alisado radicular ([Hood et al, 2002](#), [Castronovo et al, 2014](#), [Brown et al, 2015](#)) (2, 51, 54, 102, 130). Con este tipo de tratamiento el AG disminuye pero no desaparece totalmente ([Mavrogiannis et al, 2006](#)) (45). En la literatura existen también trabajos acerca de tratamiento de AG ligero a moderado con un corto periodos de tratamiento con azitromicina o metronidazol ([Bharti et al, 2013](#), [Fardal et al, 2015](#), [Chesterman et al, 2017](#)) (2, 37, 100, 162). Normalmente, la encía labial anterior se afecta frecuentemente, por lo que también se ha realizado de manera habitual tratamiento quirúrgico (gingivectomía) para eliminar dicho AG, pero la recurrencia es frecuente ([Mavrogiannis et al, 2006](#), [Brown et al, 2015](#), [Chesterman et al, 2017](#)) (2, 37, 45, 51).

La supresión (y sustitución) del tratamiento con CsA es la forma más sencilla de reducir el AG. Existen estudios que sugieren que la disminución de la dosis de CsA y su paulatina conversión a Tcr, junto con un correcto programa de control de placa, es una alternativa efectiva y segura para reducir la severidad de AG en un periodo corto de tiempo ([Hernández et al 2000](#), [James et al, 2000](#), [James et al 2001](#), [Hernández et al 2003](#), [Cantarovich et al, 2005](#), [Mavrogiannis et al, 2006](#), [Walker et al, 2007](#), [Párraga et al, 2009](#), [Moffit et al, 2013](#), [Castronovo et al, 2014](#), y [Brown et al, 2015](#)) (39, 45, 51, 53, 55, 79, 80, 85, 149, 163). En los casos en los que otros fármacos asociados como los BCC y la fenitoína no se eliminan la reducción del AG no es total y el descenso de AG no es tan exagerado ([Hernández et al 2000](#), [James et al 2000](#), [James et al 2001](#), [Hernández et al 2003](#)). Esto coincide con los resultados del presente trabajo en el que se observa como los BCC aumentan considerablemente la prevalencia y severidad de AG y que el Tcr no se asocia como factor de riesgo a la presencia de AG. Por tanto, siempre que sea posible el BCC deberá ser sustituido por otro agente hipertensivo de diferente clase, ya que hemos podido observar que los nuevos BCC utilizados actualmente también producen AG.

Resumiendo, según los resultados de este trabajo se puede decir que el AG sufrido por los pacientes que usan sólo Tcr es similar al de un grupo de pacientes no trasplantados que no utilizan ningún fármaco asociado a AG. Sin embargo, los pacientes que toman Tcr y BCC si que tienen mayor prevalencia y severidad AG que

un GC. Además, el uso de Tcr no fue seleccionado como factor de riesgo al realizar el análisis multivariante. Por tanto, en esta muestra amplia de pacientes trasplantados medicados con Tcr y un GC de las mismas características podemos confirmar que la mayor prevalencia AG se debe al uso de BCC y al mayor índice de placa, y no al uso de Tcr. Existe una necesidad de conocer mejor los cambios tisulares, celulares y moleculares que ocurren en el AG fármaco inducido para poder desarrollar tratamientos o estrategias para reducir su aparición y mejorar de esta forma la calidad de vida de los pacientes afectados.

7. CONCLUSIONES

1.7. CONCLUSIONES

Las conclusiones del presente trabajo son las siguientes:

1. Los pacientes trasplantados de riñón tratados sólo con Tcr no tienen una mayor prevalencia y severidad de sufrir AG respecto a un grupo control que no recibe fármacos asociados a AG.
2. Los pacientes trasplantados de riñón tratados con Tcr y BCC tienen una mayor prevalencia y severidad de sufrir AG respecto a un grupo control que no recibe fármacos asociados a AG.
3. Los pacientes trasplantados renales tratados con Tcr y BCC tienen una mayor prevalencia y severidad de AG que los pacientes trasplantados renales medicados sólo con Tcr.
4. En el total de la muestra (pacientes trasplantados y GC) el mayor índice de placa y el uso de BCC aumentan el riesgo de sufrir AG. Del mismo modo, en el grupo de pacientes trasplantados sólo el mayor índice de placa y el uso de BCC aumentan el riesgo de sufrir AG.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Deulofeu R BM, Twose J, Matesanz R. Attitudes and knowledge on organ and tissue procurement and transplantation of emergency and primary care doctors in Spain. *Medicina Clinica*. 2009;136(12):541-8.
2. Organización Nacional de Trasplantes 2017 [cited 2017 20/Marzo]. Available from: <http://www.ont.es/informacion/Paginas/Trasplante.aspx>.
3. García-García G HP, Chapman J. El papel global del trasplante renal. *Nefrologia*. 2012;32(1):1-6.
4. Küss RP BP. Una historia ilustrada del trasplante de órganos. La gran aventura del siglo. . 1ª Edición ed. Luçon:: Sandoz Pharma SA,; 1992.
5. Dominguez-Gil B DLOVM, Martin Escobar E, Cruzado JM, Pascual J, Fernández Fresnedo G. Present situation of living-donor kidney transplantation in Spain and other countries: past, present and future of an excellent therapeutic option. *Nefrologia*. 2010;30(Suppl 2):3-13.
6. Organización Nacional de Trasplantes [cited 2017 20/marzo]. Available from: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria Trasplante Renal.pdf>.
7. Transplantation GOoDa. Donation and Transplantation Activities 2014 2017 [cited 2017 19/Marzo]. Available from: <http://ont.es/Pages/home.aspx>.
8. MacPherson GG AJ. Inmunología: Conceptos y Evidencias. Madrid, España: McGraw-Hill; 2013. Available from: http://0-www.ingebook.com.cisne.sim.ucm.es/ib/NPcd/IB_BooksVis?cod_primaria=1000193&codigo_libro=.
9. Ezekowitz RAB HJ. Innate immunity. *Curr Opin Immunol*. 1996;8:1-2.
10. Fearon DT LR. The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science*. 1996;272:50-3.

11. Roitt IM DP. Encyclopedia of immunology. 3rd edition ed: Editorial Academic Press; 1992.
12. Picker LJ BE. Physiological and molecular mechanisms of lymphocyte homing. Annu Rev Immunol. 1992;10:561-91.
13. S F. Harrison: Principios de Medicina Interna 19ª Edición ed. Madrid: McGraw-Hill; 2016.
14. Sherman LA CS. The molecular basis of allorecognition. Annu Rev Immunol. 1993;11:385-402.
15. Regueiro JR LLC. Inmunología: biología y patología del sistema inmune. Madrid: Editorial médica Panamericana; 2002.
16. Lorenzo V TA, Hernández D, Ayus JC. . Manual de Nefrología Clínica, Diálisis y Trasplante Renal. 3ª edición ed: Editorial Harcourt Brace; 2002.
17. JW L. Dental management of the medically compromised patient.2013.
18. Rodés J GJ. Medicina Interna. 2ª Edición ed. Barcelona: Editorial Masson; 2004.
19. Arias M CJ, Morales JM. . Manual de trasplante renal. 1ª Edición. ed. Madrid: Editorial Grupo 2 Comunicación Médica, SL, ; 2005.
20. Inmunosupresión en el Trasplante Renal [Internet]. 2010 [cited 17/MARZO/2017]. Available from: <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-inmunosupresion-el-trasplante-renal-142>.
21. B. SDdR. Monitorización y efectos secundarios de los inmunosupresores en el trasplante. Anales del Sistema Sanitario de Navarra, [SI]. 2008;29(Sup. 2):207-18.
22. La Manna G TP, Capelli I, Cappuccilli M, Cuna V, Battaglino G, Patregnani L, Liviano D, Arcangelo G, Scolari MP. Advagraf vs. Prograf Immunosuppressive

Therapy in De Novo Kidney Transplante: A Single Center Experience. J Transplant Technol Res. 2014;4(1):1-5.

23. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol. 1999;4(1):1-6.

24. Osteointegración SEdPy. Agrandamientos Gingivales. Manual SEPA de Periodoncia y Terapéutica de Implantes: Fundamentos y guía práctica. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2005. p. 123-39.

25. Goncalves SC, Diaz-Serrano KV, de Queiroz AM, Palioto DB, Faria G. Gingival overgrowth in a renal transplant recipient using cyclosporine A. J Dent Child (Chic). 2008;75(3):313-7.

26. Dongari-Bagtzoglou A; Research SaTC, American Academy of Periodontology. Drug-associated gingival enlargement. J Periodontol. 2004;75(10):1424-31.

27. Aral CA, Dilber E, Aral K, Sarica Y, Sivrikoz ON. Management of Cyclosporine and Nifedipine-Induced Gingival Hyperplasia. J Clin Diagn Res. 2015;9(12):Zd12-5.

28. Beaumont J CJ, Kellett M, Durey K. Gingival overgrowth: Part 1: aetiology and clinical diagnosis. Brit Dent J. 2017;222(2):85-91.

29. Güncü GN CF, Dinçel A, Bozkurt A, Ozmen S, Karabulut E. Clinical and pharmacological variables as a risk factor for nifedipine-induced gingival overgrowth. Aust Dent J. 2007;52(4):295-9.

30. Filler G. Calcineurin inhibitors in pediatric renal transplant recipients. Paediatr Drugs. 2007;9(3):165-74.

31. Ellis JS, Seymour RA, Steele JG, Robertson P, Butler TJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers: a community-based study. J Periodontol. 1999;70(1):63-7.

32. E. I. Agrandamiento gingival inducido por fármacos en el paciente

trasplantado. Presentación de un nuevo índice. *Periodoncia*. 1998;8:19-32.

33. Di CP, Sun Y, Zhao L, Li L, Ding C, Xu Y, et al. Effect of nifedipine on the expression of keratinocyte growth factor and its receptor in cocultured/monocultured fibroblasts and keratinocytes. *Journal of periodontal research*. 2013;48(6):740-7.

34. Cota LO, Viana MB, Moreira PR, Gomez RS, Cortelli JR, Cortelli SC, et al. Gingival overgrowth in cyclosporine, tacrolimus, or sirolimus-based immunosuppressive regimens and the single nucleotide IL-6 (-174 G/C) gene polymorphism. *Arch Oral Biol*. 2010;55(7):494-501.

35. Costa LC, Costa FO, Cortelli SC, Cortelli JR, Cota LO. Gingival overgrowth in renal transplant subjects: a 44-month follow-up study. *Transplantation*. 2013;96(10):890-6.

36. Correa JD, Queiroz-Junior CM, Costa JE, Teixeira AL, Silva TA. Phenytoin-induced gingival overgrowth: a review of the molecular, immune, and inflammatory features. *ISRN Dent*. 2011;2011:497850.

37. Chesterman J, Beaumont J, Kellett M, Durey K. Gingival overgrowth: Part 2: management strategies. *Br Dent J*. 2017;222(3):159-65.

38. Cezario ES, Cota LO, Ferreira SD, Siqueira FM, Soares RV, Zenobio EG, et al. Gingival overgrowth in renal transplant subjects medicated with tacrolimus in the absence of calcium channel blockers. *Transplantation*. 2008;85(2):232-6.

39. Cantarovich D, Renou M, Megnigbeto A, Giral-Classe M, Hourmant M, Dantal J, et al. Switching from cyclosporine to tacrolimus in patients with chronic transplant dysfunction or cyclosporine-induced adverse events. *Transplantation*. 2005;79(1):72-8.

40. Calne RY WD, Thiru S. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978;2:1323-27.

41. Basile C, Marangi AL, Montanaro A, Giordano R, De Padova F, Ligorio VA, et al. Tacrolimus and gingival hyperplasia. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(11):2980-1.
42. Bader G, Lejeune S, Messner M. Reduction of cyclosporine-induced gingival overgrowth following a change to tacrolimus. A case history involving a liver transplant patient. *J Periodontol*. 1998;69(6):729-32.
43. Adams CK, Famili P. A study of the effects of the drug FK 506 on gingival tissues. *Transplant Proc*. 1991;23(6):3193-4.
44. Georgakopoulou EA SC. Systemic use of non-biologic agents in orofacial diseases: other immunomodulatory agents. *Oral Dis*. 2015;21:273-82.
45. Mavrogiannis M EJ, Seymour RA, Thomason JM. The efficacy of three different surgical techniques in the management of drug-induced gingival overgrowth. *Journal of clinical periodontology*. 2006;33(9):677-82.
46. Lang NP LJ. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Sixth ed. West Sussex, UK: Wiley; 2015.
47. Seymour RA SD, Turnbull DN. The effects of phenytoin and sodium valproate on periodontal health of adult epileptic patients. *Journal of clinical periodontology*. 1985;12(6):413-9.
48. Hallmon WW RJ. The role of drugs in the pathogenesis of gingival overgrowth. *Periodontology 2000*. 1999;21:176-96.
49. Spolidorio LC, Spolidorio DM, Massucato EM, Neppelenbroek KH, Campanha NH, Sanches MH. Oral health in renal transplant recipients administered cyclosporin A or tacrolimus. *Oral Dis*. 2006;12(3):309-14.
50. Chu FC, Tsang PC, Chan AW, Leung WK, Samaranayake LP, Chan TM. Oral health status, oral microflora, and non-surgical periodontal treatment of renal

transplant patients receiving cyclosporin A and FK506. *Ann R Australas Coll Dent Surg.* 2000;15:286-91.

51. Brown RS, Arany PR. Mechanism of drug-induced gingival overgrowth revisited: a unifying hypothesis. *Oral Dis.* 2015;21(1):e51-61.

52. Sam G, Sebastian SC. Nonsurgical management of nifedipine induced gingival overgrowth. *Case Rep Dent.* 2014;2014:741402.

53. Walker RG, Cottrell S, Sharp K, Tripodi R, Nicholls KM, Fraser I, et al. Conversion of cyclosporine to tacrolimus in stable renal allograft recipients: quantification of effects on the severity of gingival enlargement and hirsutism and patient-reported outcomes. *Nephrology (Carlton).* 2007;12(6):607-14.

54. Hood KA. Drug-induced gingival hyperplasia in transplant recipients. *Prog Transplant.* 2002;12(1):17-21; quiz 2-3.

55. James JA, Jamal S, Hull PS, Macfarlane TV, Campbell BA, Johnson RW, et al. Tacrolimus is not associated with gingival overgrowth in renal transplant patients. *Journal of clinical periodontology.* 2001;28(9):848-52.

56. Kim HC, Hwang EA, Han SY, Park SB, Kim HT, Cho WH. Primary immunosuppression with tacrolimus in kidney transplantation: three-year follow-up in a single center. *Transplant Proc.* 2004;36(7):2082-3.

57. Kramer BK, Montagnino G, Del Castillo D, Margreiter R, Sperschneider H, Olbricht CJ, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(5):968-73.

58. Paixao CG, Sekiguchi RT, Saraiva L, Pannuti CM, Silva HT, Medina-Pestana J, et al. Gingival overgrowth among patients medicated with cyclosporin A and tacrolimus undergoing renal transplantation: a prospective study. *J Periodontol.* 2011;82(2):251-8.

59. Savoldi E, Rolfi A, Majorana A, Alberti D. [Dental and oral aspects in pediatric liver transplant patients. A comparison between the effects of cyclosporine A and FK 506]. *Minerva Stomatol.* 1997;46(3):73-7.
60. Sekiguchi RT, Paixao CG, Saraiva L, Romito GA, Pannuti CM, Lotufo RF. Incidence of tacrolimus-induced gingival overgrowth in the absence of calcium channel blockers: a short-term study. *Journal of clinical periodontology.* 2007;34(7):545-50.
61. Asante-Korang A, Boyle GJ, Webber SA, Miller SA, Fricker FJ. Experience of FK506 immune suppression in pediatric heart transplantation: a study of long-term adverse effects. *J Heart Lung Transplant.* 1996;15(4):415-22.
62. Ciancio G BG, Gaynor JJ, Mattiazzi A, Roth D, Kupin W, Nicolas M, Ruiz P, Rosen A, Miller J. A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL)/sirolimus in renal transplantation. II. Survival, function, and protocol compliance at 1 year. *Transplantation.* 2004;77(252-8.).
63. Costa FO DFS, de Miranda Cota LO, da Costa JE, Aguiar MA. Prevalence, severity, and risk variables associated with gingival overgrowth in renal transplant subjects treated under tacrolimus or cyclosporin regimens. *J Periodontol.* 2006;77(6):969-75.
64. Cota LO, Aquino DR, Franco GC, Cortelli JR, Cortelli SC, Costa FO. Gingival overgrowth in subjects under immunosuppressive regimens based on cyclosporine, tacrolimus, or sirolimus. *Journal of clinical periodontology.* 2010;37(10):894-902.
65. de Oliveira Costa F, Diniz Ferreira S, de Miranda Cota LO, da Costa JE, Aguiar MA. Prevalence, severity, and risk variables associated with gingival overgrowth in renal transplant subjects treated under tacrolimus or cyclosporin regimens. *J Periodontol.* 2006;77(6):969-75.

66. Ellis JS, Seymour RA, Taylor JJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth in transplant patients immunosuppressed with tacrolimus. *Journal of clinical periodontology*. 2004;31(2):126-31.
67. Lima RB, Benini V, Sens YA. Gingival overgrowth in renal transplant recipients: a study concerning prevalence, severity, periodontal, and predisposing factors. *Transplant Proc*. 2008;40(5):1425-8.
68. Greenberg KV, Armitage GC, Shiboski CH. Gingival enlargement among renal transplant recipients in the era of new-generation immunosuppressants. *J Periodontol*. 2008;79(3):453-60.
69. McKaig SJ, Kelly D, Shaw L. Investigation of the effect of FK506 (tacrolimus) and cyclosporin on gingival overgrowth following paediatric liver transplantation. *Int J Paediatr Dent*. 2002;12(6):398-403.
70. Radwan-Oczko M, Boratynska M, Zietek M. Clinical evaluation of marginal parodontium condition in patients after kidney graft treated with calcineurine inhibitors and calcium channel blockers. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol*. 2004;46(2-3):46-51.
71. Starzl TE, Fung J, Jordan M, Shapiro R, Tzakis A, McCauley J, et al. Kidney transplantation under FK 506. *Jama*. 1990;264(1):63-7.
72. Wondimu B, Nemeth A, Modeer T. Oral health in liver transplant children administered cyclosporin A or tacrolimus. *Int J Paediatr Dent*. 2001;11(6):424-9.
73. Saalman R SS, Kullberg-Lindh C, Lövsund-Johannesson E, Jontell M. Long-standing oral mucosal lesions in solid organ-transplanted children-a novel clinical entity. *Transplantation*. 2010;89(5):606-11.
74. Pedaballi P, Sundaram R, Ramachandran M. Prevalence of gingival enlargement secondary to calcium channel blockers in patients with cardiovascular diseases. *J Indian Soc Periodontol*. 2012;16(3):430-5.

75. Rossi AP VJ. Hypertension, living kidney donors, and transplantation: where are we today? *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015;22(2):154-64.
76. Nassar CA, Nassar PO, Andia DC, Guimaraes MR, Spolidorio LC. The effects of up to 240 days of tacrolimus therapy on the gingival tissues of rats--a morphological evaluation. *Oral Dis*. 2008;14(1):67-72.
77. Pamuk F, Cetinkaya BO, Ayas B, Keles GC, Gacar A. Evaluation of gingival alterations in rats medicated with cyclosporine A, tacrolimus and sirolimus: a stereological study. *Journal of periodontal research*. 2015;50(5):629-36.
78. Pamuk F, Cetinkaya BO, Gulbahar MY, Gacar A, Keles GC, Erisgin Z, et al. Effects of tacrolimus and nifedipine, alone or in combination, on gingival tissues. *J Periodontol*. 2013;84(11):1673-82.
79. Hernandez G, Arriba L, Lucas M, de Andres A. Reduction of severe gingival overgrowth in a kidney transplant patient by replacing cyclosporin A with tacrolimus. *J Periodontol*. 2000;71(10):1630-6.
80. James JA, Boomer S, Maxwell AP, Hull PS, Short CD, Campbell BA, et al. Reduction in gingival overgrowth associated with conversion from cyclosporin A to tacrolimus. *Journal of clinical periodontology*. 2000;27(2):144-8.
81. Helenius-Hietala J, Ruokonen H, Gronroos L, Rissanen H, Vehkalahti MM, Suominen L, et al. Oral mucosal health in liver transplant recipients and controls. *Liver Transpl*. 2014;20(1):72-80.
82. Shiboski CH, Krishnan S, Besten PD, Golinveaux M, Kawada P, Tornabene A, et al. Gingival enlargement in pediatric organ transplant recipients in relation to tacrolimus-based immunosuppressive regimens. *Pediatr Dent*. 2009;31(1):38-46.
83. Reali L, Zuliani E, Gabutti L, Schonholzer C, Marone C. Poor oral hygiene enhances gingival overgrowth caused by calcineurin inhibitors. *J Clin Pharm Ther*. 2009;34(3):255-60.

84. Sheehy EC, Roberts GJ, Beighton D, O'Brien G. Oral health in children undergoing liver transplantation. *Int J Paediatr Dent*. 2000;10(2):109-19.
85. Hernandez G, Arriba L, Frias MC, de la Macorra JC, de Vicente JC, Jimenez C, et al. Conversion from cyclosporin A to tacrolimus as a non-surgical alternative to reduce gingival enlargement: a preliminary case series. *J Periodontol*. 2003;74(12):1816-23.
86. James JA, Marley JJ, Jamal S, Campbell BA, Short CD, Johnson RW, et al. The calcium channel blocker used with cyclosporin has an effect on gingival overgrowth. *Journal of clinical periodontology*. 2000;27(2):109-15.
87. Karnik R, Bhat KM, Bhat GS. Prevalence of gingival overgrowth among elderly patients under amlodipine therapy at a large Indian teaching hospital. *Gerodontology*. 2012;29(3):209-13.
88. Kim SS, Jackson-Boeters L, Darling MR, Rieder MJ, Hamilton DW. Nifedipine induces periostin expression in gingival fibroblasts through TGF-beta. *J Dent Res*. 2013;92(11):1022-8.
89. Livada R, Shelton W, Bland PS, Shiloal J. Regression of Calcium Channel Blocker--Induced Gingival Enlargement in the Absence of Periodontal Therapy. *J Tenn Dent Assoc*. 2015;95(2):11-4; quiz 5-6.
90. Livada R, Shiloah J. Calcium channel blocker-induced gingival enlargement. *J Hum Hypertens*. 2014;28(1):10-4.
91. Lopez-Pintor RM, Hernandez G, de Arriba L, Morales JM, Jimenez C, de Andres A. Amlodipine and nifedipine used with cyclosporine induce different effects on gingival enlargement. *Transplant Proc*. 2009;41(6):2351-3.
92. Seymour RA EJ, Thomason JM, Monkman S, Idle JR. Amlodipine-induced gingival overgrowth. *Journal of clinical periodontology*. 1994;21(4):281-3.

93. Tripathi AK, Mukherjee S, Saimbi CS, Kumar V. Low dose amlodipine-induced gingival enlargement: A clinical case series. *Contemp Clin Dent*. 2015;6(1):107-9.
94. Thomas DW, Baboolal K, Subramanian N, Newcombe RG. Cyclosporin A-induced gingival overgrowth is unrelated to allograft function in renal transplant recipients. *Journal of clinical periodontology*. 2001;28(7):706-9.
95. Straka M, Varga I, Erdelsky I, Straka-Trapezanlidis M, Krnoulova J. Drug-induced gingival enlargement. *Neuro Endocrinol Lett*. 2014;35(7):567-76.
96. Rostami Z, Einollahi B, Einollahi MJ, Lessan S. The impact of amlodipine on gingival enlargement after kidney transplantation. *Nephrourol Mon*. 2012;4(3):565-70.
97. de la Rosa-García E M-PA, Irigoyen-Camacho ME, Bustamante-Ramírez MA. Oral lesions in a group of kidney transplant patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005;10(3):196-204.
98. López-Pintor RM HG, de Arriba L, de Andrés A. Comparison of oral lesion prevalence in renal transplant patients under immunosuppressive therapy and healthy controls. *Oral Dis*. 2010;16(1):89-95.
99. Moffitt ML, Bencivenni D, Cohen RE. Drug-induced gingival enlargement: an overview. *Compend Contin Educ Dent*. 2013;34(5):330-6.
100. Bharti V BC. Drug-induced gingival overgrowth: The nemesis of gingiva unravelled. *J Indian Soc Periodontol*. 2013;17(2):182-7.
101. Bondon-Guitton E, Bagheri H, Montastruc JL. Drug-induced gingival overgrowth: a study in the French Pharmacovigilance Database. *Journal of clinical periodontology*. 2012;39(6):513-8.

102. Castronovo G, Liani G, Fedon A, De Iudicibus S, Decorti G, Costantinides F, et al. The effect of nonsurgical periodontal treatment on the severity of drug-induced gingival overgrowth in transplant patients. *Quintessence Int.* 2014;45(2):115-24.
103. Somacarrera ML HG, Acero J, Moskow BS. Localization of gingival overgrowth in heart transplant patients undergoing cyclosporin therapy. *J Periodontol.* 1994;65(7):666-70.
104. Somacarrera ML1 HG, Acero J, Moskow BS. Factors related to the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival overgrowth in transplant patients. A longitudinal study. *J Periodontol.* 1994;65(7):671-5.
105. Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *Journal of clinical periodontology.* 1996;23(3 Pt 1):165-75.
106. Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. *Journal of clinical periodontology.* 2000;27(4):217-23.
107. Trackman PC KA. Molecular and clinical aspects of drug-induced gingival overgrowth. *J Dent Res.* 2015;94(4):540-6.
108. Harris TH EJ. Complications following the use of sodium diphenylhydantoinate (Dilantin) therapy. *J Okl Med Assoc.* 1942;35:365-70.
109. Ellis JS, Seymour RA, Robertson P, Butler TJ, Thomason JM. Photographic scoring of gingival overgrowth. *Journal of clinical periodontology.* 2001;28(1):81-5.
110. E. A. Hyperplasia gingivae diphenylhydantoinae. *Acta Odontol Scand.* 1963;21:1-30.
111. Thomason JM SR, Rice N. The prevalence and severity of cyclosporin and nifedipine-induced gingival overgrowth. *Journal of clinical periodontology.* 1993;20(1):37-40.

112. Yu S, He X, Yang L, Ma Y, Zhu X, Ju W, et al. A retrospective study of conversion from tacrolimus-based to sirolimus-based immunosuppression in orthotopic liver transplant recipients. *Exp Clin Transplant*. 2008;6(2):113-7.
113. Thorp M, DeMattos A, Bennett W, Barry J, Norman D. The effect of conversion from cyclosporine to tacrolimus on gingival hyperplasia, hirsutism and cholesterol. *Transplantation*. 2000;69(6):1218-20.
114. Penninga L, Moller CH, Gustafsson F, Steinbruchel DA, Gluud C. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression after heart transplantation: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(12):1177-87.
115. Yang S, Wu Z, Wu W, Lin W, Xu T, Cai J, et al. Characteristics of long-term immunosuppressive therapy in Chinese pediatric renal transplant patients: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2009;41(10):4169-71.
116. Wisanuyotin S, Jiravuttipong A. Pediatric renal transplantation: a single-center experience in northeast Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2009;92(12):1635-9.
117. Shield CF, 3rd, McGrath MM, Goss TF. Assessment of health-related quality of life in kidney transplant patients receiving tacrolimus (FK506)-based versus cyclosporine-based immunosuppression. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation*. 1997;64(12):1738-43.
118. Oettinger-Barak O, Barak S, Machtei EE, Ardekian L, Baruch Y, Peled M. Periodontal changes in liver cirrhosis and post-transplantation patients. I: clinical findings. *J Periodontol*. 2001;72(9):1236-40.
119. Wahlstrom E ZJ, Teichman S. . Improvement in cyclosporine-associated gingival hyperplasia with azithromycin therapy. *N Engl J Med*. 1995;332(11):753-4.

120. King GN FR, Higgins TJ, Walker RG, Francis DM, Wiesenfeld D. Gingival hyperplasia in renal allograft recipients receiving cyclosporin-A and calcium antagonists. *Journal of clinical periodontology*. 1993;20(4):286-93.
121. López-Pintor RM HG, de Arriba L, de Andrés A. Lip cancer in renal transplant patients. *Oral Oncol*. 2011;47(1):68-71.
122. López-Pintor RM HG, de Arriba L, Morales JM, Jiménez C, de Andrés A. Oral ulcers during the course of cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2009;41(6):2419-21.
123. Costa FO FS, Lages EJ, Costa JE, Oliveira AM, Cota LO. Demographic, pharmacologic, and periodontal variables for gingival overgrowth in subjects medicated with cyclosporin in the absence of calcium channel blockers. *J Periodontol*. 2007;78(2):254-61.
124. Vescovi P, Meleti M, Manfredi M, Merigo E, Pedrazzi G. Cyclosporin-induced gingival overgrowth: a clinical-epidemiological evaluation of 121 Italian renal transplant recipients. *J Periodontol*. 2005;76(8):1259-64.
125. Romito GA PF, Saraiva L, Pustiglioni AN, Lotufo RF, Stolf NA. Relationship of subgingival and salivary microbiota to gingival overgrowth in heart transplant patients following cyclosporin A therapy. *J Periodontol*. 2004;75(7):918-24.
126. Morales JM MR, del Castillo D. Risk factors for graft loss and mortality after renal transplantation according to recipient age: a prospective multicentre study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(Suppl 4):iv39-iv46.
127. Ruilope LM LV, Rodicio JL. Evaluation of the renal effects of calcium antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994;23(Suppl 5):s49-53.
128. Cross NB WA. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors-Beneficial Effects Seen in Many Patient Groups May Not Extend to Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2016;100(3):472-3.

129. Takeuchi R, Hiratsuka K, Arikawa K, Ono M, Komiya M, Akimoto Y, et al. Possible pharmacotherapy for nifedipine-induced gingival overgrowth: 18alpha-glycyrrhetic acid inhibits human gingival fibroblast growth. *Br J Pharmacol*. 2016;173(5):913-24.
130. O'Valle F, Mesa F, Aneiros J, Gomez-Morales M, Lucena MA, Ramirez C, et al. Gingival overgrowth induced by nifedipine and cyclosporin A. Clinical and morphometric study with image analysis. *Journal of clinical periodontology*. 1995;22(8):591-7.
131. Srivastava AK KD, Bandyopadhyay P, Pal AK. Management of amlodipine-induced gingival enlargement: Series of three cases. *J Indian Soc Periodontol*. 2010;14(4):279-81.
132. Sharma S, Sharma A. Amlodipine-induced gingival enlargement--a clinical report. *Compend Contin Educ Dent*. 2012;33(5):e78-82.
133. MG. J. Prevalence of amlodipine-related gingival hyperplasia. *J Periodontol*. 68(7):676-8.
134. Gopal S, Joseph R, Santhosh VC, Kumar VV, Joseph S, Shete AR. Prevalence of gingival overgrowth induced by antihypertensive drugs: A hospital-based study. *J Indian Soc Periodontol*. 2015;19(3):308-11.
135. Spratt H BS, Irwin CR, Marley JJ, James JA, Maxwell P, Middleton D, Linden GJ. Cyclosporin associated gingival overgrowth in renal transplant recipients. *Oral Dis*. 1999;5(1):27-31.
136. Thomason JM1 SR, Ellis JS, Kelly PJ, Parry G, Dark J, Idle JR. Iatrogenic gingival overgrowth in cardiac transplantation. *J Periodontol*. 1995;66(8):742-6.
137. Thomason JM KP, Seymour RA. The distribution of gingival overgrowth in organ transplant patients. *Journal of clinical periodontology*. 1996;23(4):367-71.

138. Doufexi A MM, Ioannidou E. Gingival overgrowth in children: epidemiology, pathogenesis, and complications. A literature review. J Periodontol. 2005;76(1):3-10.
139. Wilson RF MA, Smith D, Koffman CG, Ogg CS, Rigden SP, Ashley FP. Contribution of individual drugs to gingival overgrowth in adult and juvenile renal transplant patients treated with multiple therapy. Journal of clinical periodontology. 1998;25(6):457-64.
140. Silness J LH. Periodontal disease in pregnancy: correlation between oral hygiene and periodontal condition. Acta Odontol Scand. 1964;22(131).
141. Callaghan CJ BJ. Transplantation Immunology: Methods and Protocols: Humana Press; 2006.
142. Gourishankar S HP. Late deterioration of organ transplants: a problem in injury and homeostasis. Curr Opin Immunol. 2002;14(576-83).
143. Jorga A JA. Novel therapies in transplantation. Expert Opin Investig Drugs. 14(3):295-304.
144. 2004. Available from: <https://http://www.perio.org/>.
145. Gong YM CL, Yang Y, Gu ZY. [Relationship of putative periodontopathogenic bacteria and drug-induced gingival overgrowth]. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 2008;43(6):347-51.
146. Gong YM XM, Gu ZY. Investigation of the prevalence of drug-induced gingival overgrowth in renal transplant recipients medicated with cyclosporine A or tacrolimus. Shanghai Kou Qiang Yi Xue. 2008;17(2):121-4.
147. Hassell TM HA. Drug-induced gingival overgrowth: old problem, new problem. Crit Rev Oral Biol Med. 1991;2(1):103-37.

148. Kantarci A CI, Tuncer O, Carin M, Firatli E. Clinical effects of periodontal therapy on the severity of cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol.* 1999;70(6):587-93.
149. Parraga-Linares L, Almendros-Marques N, Berini-Aytes L, Gay-Escoda C. Effectiveness of substituting cyclosporin A with tacrolimus in reducing gingival overgrowth in renal transplant patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;14(9):e429-33.
150. Aimetti M RF, Marsico A, Navone R. Non-surgical periodontal treatment of cyclosporin A-induced gingival overgrowth: immunohistochemical results. *Oral Dis.* 2008;14(3):244-50.
151. Trackman PC KA. Molecular and clinical aspects of drug-induced gingival overgrowth. *J Dent Res.* 2015;94(4):540-6.
152. Seymour RA JD. Cyclosporin and the gingival tissues. *Journal of clinical periodontology.* 1992;19(1):1-11.
153. Seymour RA. Effects of medications on the periodontal tissues in health and disease. *Periodontology 2000.* 2006;40:120-9.
154. McGaw T LS, Coates J. Cyclosporin-induced gingival overgrowth: correlation with dental plaque scores, gingivitis scores, and cyclosporin levels in serum and saliva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;64(3):293-7.
155. Montebugnoli L BF, Magelli C. Cyclosporin-A-induced gingival overgrowth in heart transplant patients. A cross-sectional study. *Journal of clinical periodontology.* 1996;23(9):868-72.
156. Joshi S, Bansal S. A rare case report of amlodipine-induced gingival enlargement and review of its pathogenesis. *Case Rep Dent.* 2013;2013:138248.

157. Vishnudas B, Sameer Z, Shriram B, Rekha K. Amlodipine induced plasma cell granuloma of the gingiva: A novel case report. *J Nat Sci Biol Med.* 2014;5(2):472-6.
158. M. B. Renal protection with calcium antagonists: the role of lercanidipine. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(12):1727-35.
159. Morisaki I, Fukui N, Fujimori Y, Murakami J, Daikoku H, Amano A. Effects of combined oral treatments with cyclosporine A and nifedipine or diltiazem on drug-induced gingival overgrowth in rats. *J Periodontol.* 2000;71(3):438-43.
160. Alandia-Roman CC, Tirapelli C, Ribas P, Panzeri H. Drug-induced gingival overgrowth: a case report. *Gen Dent.* 2012;60(4):312-5.
161. Carty O, Walsh E, Abdelsalem A, McCarthy D. Case report: drug-induced gingival overgrowth associated with the use of a calcium channel blocker (amlodipine). *J Ir Dent Assoc.* 2015;61(5):248-51.
162. Fardal O, Lygre H. Management of periodontal disease in patients using calcium channel blockers - gingival overgrowth, prescribed medications, treatment responses and added treatment costs. *Journal of clinical periodontology.* 2015;42(7):640-6.
163. Moffitt M, Bencivenni D, Cohen R. Treatment modalities for drug-induced gingival enlargement. *J Dent Hyg.* 2012;86(4):272-7.

